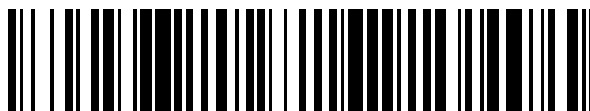


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 639 028**

51 Int. Cl.:

C07D 271/06 (2006.01)

A61K 31/4245 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.03.2010 PCT/EP2010/054103**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.10.2010 WO10112461**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.03.2010 E 10713159 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.05.2017 EP 2414342**

54 Título: **Derivados de oxadiazol**

30 Prioridad:

03.04.2009 EP 09157301

16.04.2009 US 169773 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.10.2017

73 Titular/es:

MERCK SERONO S.A. (100.0%)
Centre Industriel
1267 Coinsins, CH

72 Inventor/es:

QUATTROPANI, ANNA;
MONTAGNE, CYRIL;
SAUER, WOLFGANG;
CROSIGNANI, STEFANO y
BOMBRUN, AGNES

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 639 028 T3

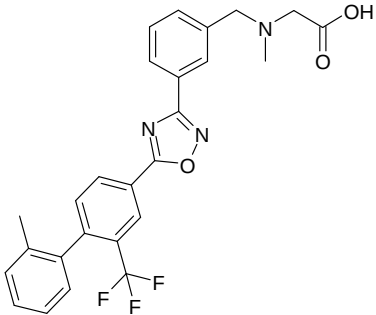
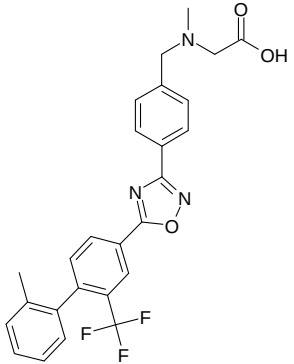
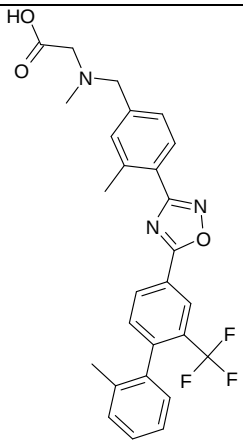
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

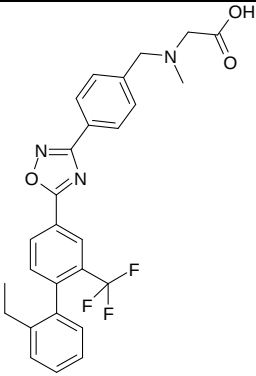
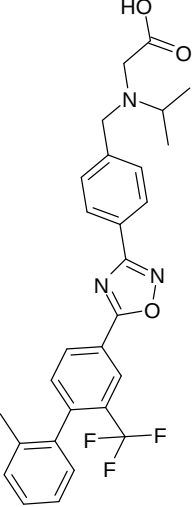
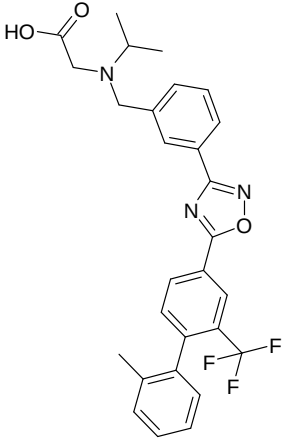
DESCRIPCIÓN

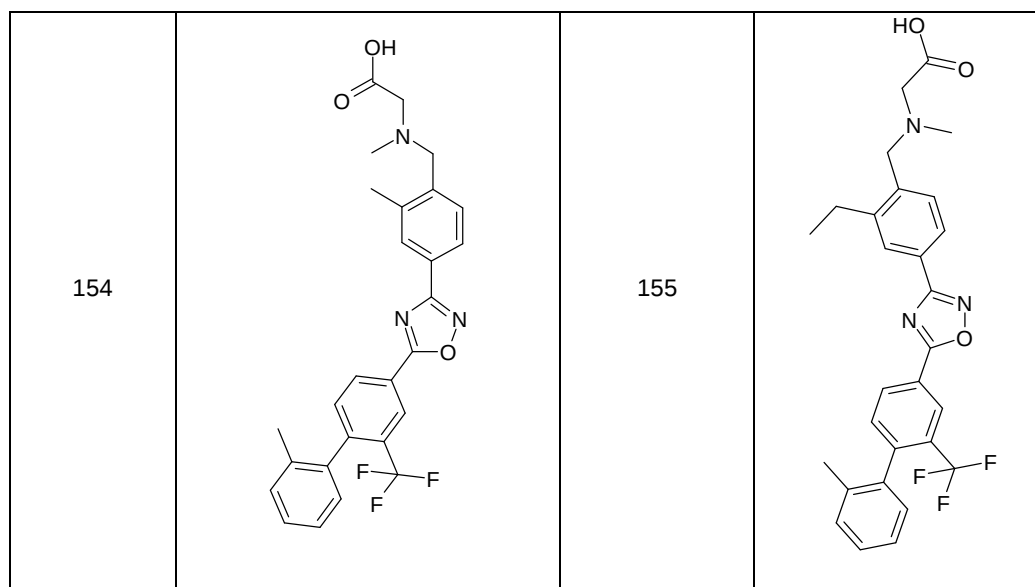
Derivados de oxadiazol

La presente invención se refiere a oxadiazoles, su uso como medicamentos y su uso para el tratamiento de la esclerosis múltiple y otras enfermedades.

5 En particular, la invención se refiere a compuestos seleccionados a partir del siguiente grupo:

N.º de ejemplo	Estructura	N.º de ejemplo	Estructura
14			
81			
103			

109	
113	
117	



y los solvatos, tautómeros, sales y estereoisómeros de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

Los compuestos de la presente invención se unen preferiblemente a receptores de esfingosina 1-fosfato (S1P). S1P es un metabolito esfingolípido bioactivo secretado por las células hematopoyéticas y almacenado y liberado por plaquetas activadas. Actúa como agonista de una familia de receptores acoplados a proteína G (GPCR). Se han identificado cinco receptores de esfingosina 1-fosfato (S1P₁, S1P₂, S1P₃, S1P₄ y S1P₅, conocidos también como genes de diferenciación endotelial, que son Edg1, Edg5, Edg3, Edg6 y Edg8, respectivamente) que presentan una amplia distribución celular y tisular y están bien conservados en humanos y en especies de roedores.

S1P participa en diversas funciones celulares, como la supervivencia, la proliferación y las respuestas inmunitarias. Los compuestos de la presente invención actúan preferiblemente como agonistas del receptor S1P₁/Edg1 y, por consiguiente, tienen actividades inmunodepresoras a través de la modulación del tráfico de leucocitos, secuestro de linfocitos en tejidos linfoides secundarios e interferencia con las interacciones célula-célula necesarias para conseguir una respuesta inmunitaria eficaz. La invención también está dirigida a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y a métodos de tratamiento o prevención.

FTY720 o fingolimod, un agonista no selectivo de S1P₁, ejerce una actividad inmunodepresora y muestra efectos terapéuticos en el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente-recidivante. Ya se han publicado numerosos artículos sobre este compuesto: Cyster JG Annu Rev Immunol 23:127-59, 2005, Rosen H Nat Rev Immunol 5:560-570, 2005, Rosen H Trends Immunol 28:102-107, 2007, Yopp AC Clin Transplant 20:788-795, 2006, Kappos L N Engl J Med 355:1124-1140, 2006, Massberg S N Engl J Med 355:1088-1089, 2006.

Los agentes inmunodepresores son además útiles en una amplia variedad de enfermedades inflamatorias crónicas y autoinmunes, como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide crónica, diabetes mellitus de tipo I, enfermedades inflamatorias intestinales, cirrosis biliar, uveítis y otros trastornos como enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, penfigoide ampolloso, sarcoidosis, psoriasis, miositis autoinmune, granulomatosis de Wegener, ictiosis, oftalmopatía de Graves, dermatitis atópica y asma. También son útiles como parte de regímenes quimioterapéuticos para el tratamiento de cánceres, linfomas y leucemias.

En la solicitud de patente WO2006/131336 se describen derivados de oxadiazoles que contienen un anillo bifenilo. Se conocen otros derivados de oxadiazol que contienen un grupo fenilo sustituido con un grupo cicloalquilo de Bioorg Med. Chem. Lett. 16 (2006) 3679-3683.

En la solicitud de patente EP07117921.2 se describen derivados de oxadiazol.

Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son agonistas selectivos de S1P₁ con propiedades farmacológicas y/o de otro tipo mejoradas.

La presente invención utiliza compuestos de la presente invención y sales, tautómeros, solvatos y estereoisómeros de los mismos farmacéuticamente útiles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para la preparación de

un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades en las que está implicada la inhibición, activación, regulación y/o modulación de la señal de transducción del receptor S1P₁.

De este modo, la presente invención comprende preferiblemente compuestos que son agonistas del receptor S1P₁/Edg1, que tiene selectividad por el receptor S1P₃/Edg3 en especial. Un agonista selectivo del receptor S1P₁/Edg1 tiene ventajas sobre las actuales terapias y amplía el rango terapéutico de los secuestradores de linfocitos, permitiendo una mejor tolerabilidad con dosis superiores y mejorando, por tanto, la eficacia.

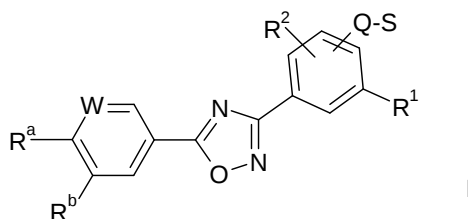
La invención además se refiere a la fabricación de un medicamento para la mejora de la función vascular, ya sea en monoterapia o en combinación con otros compuestos activos o terapias.

Los compuestos oxadiazol de la presente invención se pueden preparar a partir de materiales de partida fácilmente asequibles usando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que cuando se proporcionan condiciones experimentales típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempo, moles de reactivos, solventes, etc.), también pueden usarse otras condiciones experimentales siempre que no se establezca lo contrario. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactivos o solventes utilizados en particular, aunque estas condiciones pueden ser determinadas por un experto en la materia mediante procedimientos rutinarios de optimización.

Las siguientes abreviaturas se refieren respectivamente a las definiciones que aparecen a continuación:

ac (acuoso), h (hora), g (gramo), l (litro), mg (miligramo), MHz (megahercio), μ M (micromolar), min (minuto), mm (milímetro), mmol (milimol), mM (milimolar), p.f. (punto de fusión), eq (equivalente), ml (mililitro), μ l (microlitro), ACN (acetonitrilo), BINAP (2,2'-bis(disfenilfosfino)-1,1'-binaftaleno), BOC (terc-butoxi-carbonilo), CBZ (carbobenzoilo), CDCl₃ (cloroformo deuterado), CD₃OD (metanol deuterado), CH₃CN (acetonitrilo), c-hex (cHex), DCC (diciclohexil carbodiimida), DCM (DCM), dppf (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno), DIC (diisopropil carbodiimida), DIEA (diisopropiletil-amina), DMF (dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido), DMSO-d₆ (dimetilsulfóxido deuterado), EDC (1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etilcarbodiimida), ESI (ionización por electropulverización), EtOAc (EtOAc), Et₂O (éter dietílico), EtOH (etanol), Fmoc (fluoroenilmetiloxycarbonilo), HATU (hexafluorofosfato de dimetilamino-([1,2,3]-triazolo[4,5-b]piridin-3-ilo)-metil)-dimetil-amonio), HPLC (cromatografía líquida de alta resolución), i-PrOH (2-propanol), K₂CO₃ (carbonato de potasio), CL (cromatografía líquida), MD Autoprep (Autoprep dirigida a masa), MeOH (metanol), MgSO₄ (sulfato de magnesio), EM (espectrometría de masas), MTBE (éter metil terc-butílico), Mtr. (4-metoxi-2,3,6-trimetilbencenosulfonilo), MO (microondas), NBS (N-bromosuccinimida), NaHCO₃ (bicarbonato sódico), NaBH₄ (borohidruro sódico), NMM (N-metil morfolina), RMN (resonancia magnética nuclear), POA (fenoxiacetato), Py (piridina), PyBOP® (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio), TA (TA), tR (tiempo de retención), SPE (extracción en fase sólida), TBTU (tetrafluoroborato de 2-(1-H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio), TEA (triethylamina), TFA (ácido trifluoroacético), THF (THF), TLC (cromatografía en capa fina), UV (ultravioleta).

La preparación de los compuestos de la presente invención se demuestra a modo de ejemplo mediante la preparación de los compuestos de fórmula (I):



donde

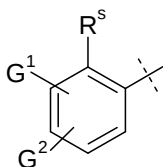
R¹, R² indican independientemente entre sí H, Hal, CF₃, OCF₃, CN o NO₂, OH,

S es OR³ o COOR³,

Q indica (CH₂)_mX(CH₂)_{m'},

X es -NA-,

W indica CH,



R^a es donde R^S indica Hal, A, OR^3 , $N(R^3)_2$, NO_2 , CN, $COOR^3$, CF_3 , OCF_3 , $CON(R^3)_2$, NR^3COA , $NR^3CON(R^3)_2$, NR^3SO_2A , COR^3 , $SO_2N(R^3)_2$, SOA o SO_2A , y G_1 , G_2 indican independientemente entre sí H, Hal o CH_3 , preferiblemente H,

R^b es A, CF_3 , CH_3 , Hal, OCF_3 , CN, NO_2 , $N(R^3)_2$, $CH_2(NR_3)_2$,

5 A indica un alquilo lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de C, preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono, donde un átomo de H puede estar sustituido por Hal, OH, $COOR^3$, CN, $N(R^3)_2$ y donde un grupo CH_2 puede estar sustituido por O, $-NR^3$ -, $-NR^3CO$ -, $-CO$ - o S y/o por grupos $-CH=CH$ - o $-C\equiv C$ -,

R^3 es H o A,

m^* es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8,

10 y

m^* es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8

donde al menos uno de R^S y R^b indica CF_3 .

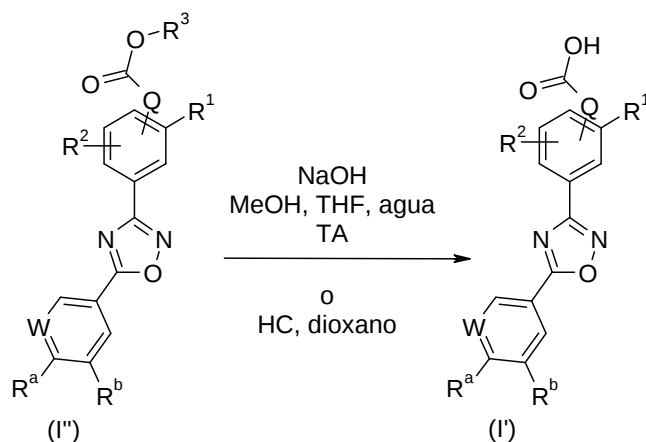
15 Dependiendo de la naturaleza de R^1 , R^2 , R^a , R^b , W, Q y S, se pueden seleccionar diferentes estrategias de síntesis para la síntesis de compuestos de fórmula (I). En el proceso ilustrado en los esquemas siguientes R^1 , R^2 , R^a , R^b , W, Q y S son como se define anteriormente en la descripción.

20 En general, los compuestos oxadiazol según la fórmula (I) de esta invención pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente asequibles. Si dichos materiales de partida no están disponibles en el mercado, se pueden preparar mediante técnicas de síntesis convencionales. Los siguientes métodos y procedimientos generales descritos más adelante en los ejemplos se pueden emplear para preparar compuestos de fórmula (I). Las condiciones de reacción mostradas en los esquemas siguientes, como las temperaturas, solvente o correactivos, se proporcionan solo como ejemplos y no son restrictivos.

25 Los compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas, donde R^a , R^b , R^1 , R^2 , Q y S son como se define anteriormente, se pueden convertir a compuestos alternativos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas, donde R^a , R^b , R^1 , R^2 , Q y S son como se define anteriormente, empleando técnicas de interconversión adecuadas bien conocidas por una persona experta en la materia.

30 En general, los compuestos de fórmula (I'), donde R^1 , R^2 , R^a , R^b , W y Q son como se define anteriormente, pueden prepararse mediante hidrólisis de los derivados éster de fórmula (I''), donde R^3 es como se define anteriormente y más preferiblemente R^3 es un grupo metilo o terc-butilo, usando condiciones bien conocidas por un experto en la materia, como un hidróxido de metal, por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido de potasio, en un solvente adecuado como THF, metanol, etanol o agua o mezclas de los mismos, o usando un ácido, por ejemplo HCl o TFA, en un solvente adecuado como dioxano, DCM, a una temperatura de entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 50 °C, preferiblemente a TA, durante unas horas, por ejemplo, de una hora a 24 h (esquema 1).

Esquema 1



El método para preparar los derivados éster de fórmula (I'') seleccionados a continuación:

N-(3-{5-[2'-Etil-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo

5 N-(3-{5-[3-(Metoximetil)-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo

N-(2-Fluoro-4-{5-[3-(metoximetil)-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoil)-beta-alaninato de etilo

[(3-{5-[3-(Metoximetil)-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)oxi]acetato de terc-butilo

4-(2,3-Difluoro-5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenoxi)butanoato de etilo

3-[(3-{5-[2-(Metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)oxi]propanoato de terc-butilo

10 3-[(3-{5-[3-(Metoximetil)-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)oxi]propanoato de terc-butilo

N-(3-{5-[2'-Fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo

N-(3-{5-[2'-Cloro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo

3-[(3-{5-[4-(2-Metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)oxi]propanoato de terc-butilo

N-Metil-N-(3-{5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)glicinato de terc-butilo

15 N-Metil-N-(3-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)glicinato de terc-butilo

2-Cloro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo Ejemplo 13, etapa 1

N-(2-Cloro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoil)-beta-alaninato de metilo

N-(4-{5-[2'-Etil-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoil)-beta-alaninato de etilo

N-(3-{5-[4-(2-Etilpiperidin-1-il)-3-(metoximetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo

20 N-(terc-Butoxicarbonil)-N-(3-{5-[2'-etil-2-(metoximetil) bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-beta-alaninato de terc-butilo

N-(2-Fluoro-5-{5-[3-(metoximetil)-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo

N-(3-Fluoro-5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo

25 N-(3-Fluoro-5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo

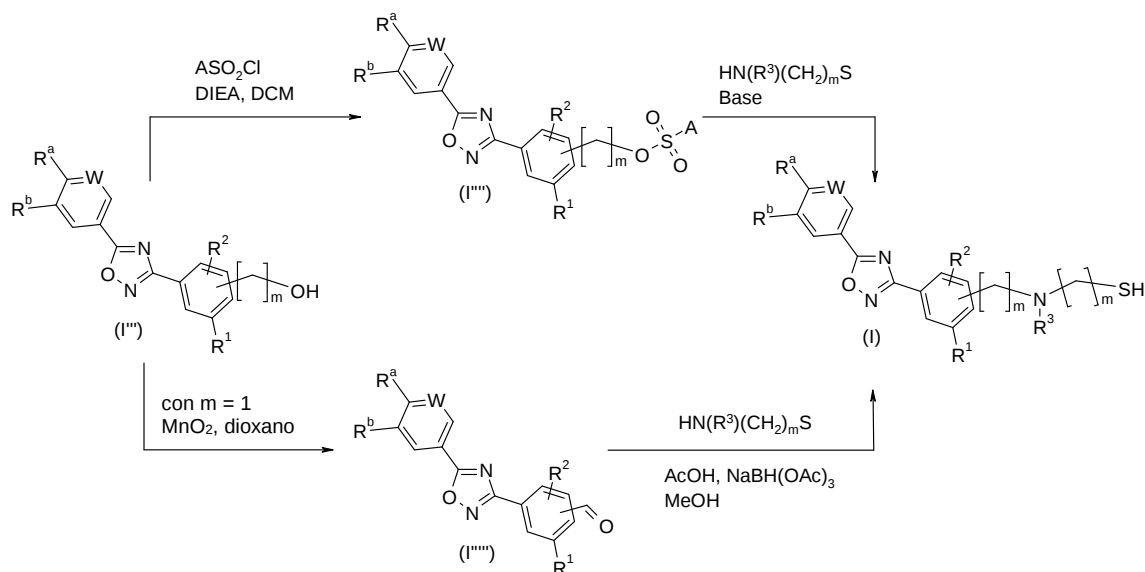
- N-(3-{5-[3-(Metoximetil)-4-(2-metilpirrolidin-1-il)]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-(3-{5-[3'-Fluoro-2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-(3-{5-[4'-Fluoro-2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-(3-{5-[5'-Fluoro-2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- 5 [(3-{5-[4-(2-Metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil]oxi]acetato de terc-butilo
- N-(3-{5-[3',4'-Difluoro-2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-(3-{5-[2-(Metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)acetil)-beta-alaninato de etilo
- N-[(3-{5-[2-(Metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)acetil]-N-metilglicinato de metilo
- N-Metil-N-(3-{5-[4-[(2R)-2-metilpiperidin-1-il]-3-(trifluorometil)]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)glicinato de terc-butilo
- 10 N-Metil-N-(3-{5-[4-[(2S)-2-metilpiperidin-1-il]-3-(trifluorometil)]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)glicinato de terc-butilo
- 2,5-Difluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo
- N-(2,5-Difluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoil)-beta-alaninato de metilo
- [(3-{5-[2'-Metil-2-(trifluorometil)]bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil]oxi]acetato de terc-butilo
- N-(3-{5-[2-(Metoximetil)-2'-(trifluorometil)]bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- 15 N-(3-{5-[4'-Fluoro-2-(metoximetil)-2'-(trifluorometil)]bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-(4-{5-[2-(Metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-(2-Fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-(2-Bromo-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- 20 N-(4-{5-[2'-Fluoro-2-(metoximetil)]bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-(2-Fluoro-4-{5-[2'-fluoro-2-(metoximetil)]bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-(3-Fluoro-5-{5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-(3-Fluoro-5-{5-[2'-fluoro-2-(metoximetil)]bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- 25 N-Isopropil-N-(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)glicinato de terc-butilo
- N-(terc-Butoxicarbonil)-N-(4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)glicinato de terc-butilo
- N-(terc-Butoxicarbonil)-N-(4-{5-[2'-fluoro-2-(metoximetil)]bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)glicinato de terc-butilo
- N-etil-N-(3-{5-[2'-Fluoro-2-(metoximetil)]bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-beta-alaninato de terc-butilo
- N-Etil-N-(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-beta-alaninato de terc-butilo
- 30 N-(3-Fluoro-5-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)]bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-(3-{5-[2'-Cloro-5'-fluoro-2-(metoximetil)]bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-(2-Hidroxietil)-N-(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-beta-alaninato de terc-butilo

- N-Etil-N-(3-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-beta-alaninato de terc-butilo
- N-(2-Fluoro-4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-(2-Fluoro-4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo
- N-(2-Fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo
- 5 N-(4-{5-[2-(Metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo
- 2-((2-Metoxi-4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)(metil)amino)acetato de terc-butilo
- N-Metil-N-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)glicinato de terc-butilo
- N-(terc-Butoxicarbonil)-N-(2-fluoro-4-{5-[2'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)glicinato de terc-butilo
- 10 N-(terc-Butoxicarbonil)-N-(2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)glicinato de terc-butilo
- N-(2-Fluoro-4-{5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-[2-(3-{5-[2-(Metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-N-metilglicinato de terc-butilo,
- 15 N-(3-Fluoro-5-{5-[3'-fluoro-2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-(4-{5-[2'-Fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-(4-{5-[3'-Fluoro-2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- 20 N-(2-Fluoro-4-{5-[3'-fluoro-2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-{4-[5-(2-Etoxi-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorobencil}-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-(3-Cloro-5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-(2-Fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- 25 N-(2-Fluoro-3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-(4-{5-[2-(Metoximetil)-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-(terc-Oxicarbonil)-N-(2-fluoro-4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)glicinato de terc-butilo
- N-{4-[5-(2-Etoxi-2'-etilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]bencil}-N-metilglicinato de terc-butilo
- 30 N-Metil-N-(4-{5-[2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)glicinato de terc-butilo
- N-Isopropil-N-(3-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-beta-alaninato de terc-butilo
- N-(3-Fluoro-5-{5-[2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-Isopropil-N-(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-beta-alaninato de terc-butilo
- N-(4-{5-[2'-Etil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- 35 N-(4-{5-[2'-Etil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobencil)-N-metilglicinato de terc-butilo

- N-(2-Cloro-5-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-(2-Fluoro-3-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-(2-Fluoro-3-{5-[2-(metoximetil)-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- 5 N-(4-{5-[2-Etoxi-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- 4-[Metil(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)amino]butanoato de terc-butilo
- N-(4-{5-[2'-Cloro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-(4-{5-[2'-Cloro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- [(2-Fluoro-4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)oxi]acetato de terc-butilo
- 10 N-(4-{5-[2'-Cloro-3'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-(4-{5-[2'-Cloro-3'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-(2-Etil-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-(3,4-Difluoro-5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-(4-{5-[5'-Fluoro-2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- 15 2-((2-Cloro-4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)(metil)amino)acetato de terc-butilo
- N-{4-[5-(2,2'-Dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]bencil}-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-{4-[5-(2,2'-Dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorobencil}-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-{3-[5-(2,2'-Dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]bencil}-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-{3-[5-(2,2'-Dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-5-fluorobencil}-N-metilglicinato de terc-butilo
- 20 N-(4-{5-[2-Cloro-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-(4-{5-[2-Cloro-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-(3-{5-[2-Cloro-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-5-fluorobencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-(4-{5-[2'-(Difluorometil)-2-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-(2-Metoxietil)-N-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)glicinato de terc-butilo
- 25 [(4-{5-[2'-Metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)oxi]acetato de terc-butilo
- N-(4-{5-[2-(1-Metoxietil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- [(4-{5-[2-(1-Metoxietil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)oxi]acetato de terc-butilo
- 2-((3-Cloro-4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)(metil)amino)acetato de terc-butilo
- 2-((2,6-Difluoro-4-(5-(2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)(metil)amino)acetato de terc-butilo
- 30 N-(2-Etil-4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- se describe más en particular en los ejemplos.

Alternativamente, los derivados de alcohol de fórmula (I''') pueden convertirse en los correspondientes derivados amina de fórmula (I), donde $Q = (CH_2)_mX(CH_2)_m$ con $X = -NR^3-$, y S, m, R^1 , R^2 , R^3 , R^a y R^b son como se define anteriormente, como se indica en el esquema 1a. Los compuestos de fórmula (I''') se pueden transformar primero en los correspondientes grupos mesilo o tosilo (I'''), los cuales pueden reaccionar después con una amina $HN(R^3)(CH_2)_mS$, obteniéndose compuesto de fórmula (I) donde $Q-S = (CH_2)_mN(R^3)(CH_2)_mS$ y S, m, R^1 , R^2 , R^3 , R^a y R^b son como se define anteriormente (esquema 1a). El alcohol (I''') se puede oxidar en el aldehído (I''') correspondiente usando condiciones bien conocidas por los expertos en la materia como por ejemplo, pero sin limitaciones, las condiciones de oxidación de Swern, o el uso de MnO_2 como agente oxidante para alcoholes bencílicos, como se ilustra en el esquema 1a. A continuación, una aminación reductora de los compuestos de fórmula (I''') con una amina $HN(R^3)(CH_2)_mS$ adecuada, permite obtener compuestos de fórmula (I), donde S, m, R^1 , R^2 , R^3 , R^a y R^b son como se define anteriormente.

Esquema 1a



El método para preparar los derivados alcohol de fórmula (I''') seleccionados a continuación:

(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)metanol

2-(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etanol

2-(4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)etanol

(4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-metilfenil)metanol

(4-(5-(2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanol

(4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)metanol

(3-fluoro-4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanol

(2,6-difluoro-4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanol

(2-metil-4-(5-(2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanol

se describe más en particular en los ejemplos.

El método para preparar los derivados aldehído de fórmula (I''') seleccionados a continuación:

4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-metilbenzaldehído

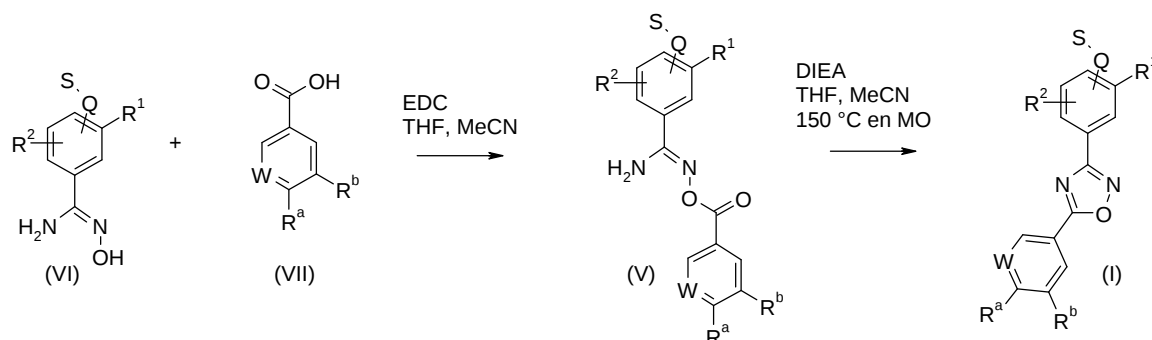
4-(5-(2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído

4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilbenzaldehído

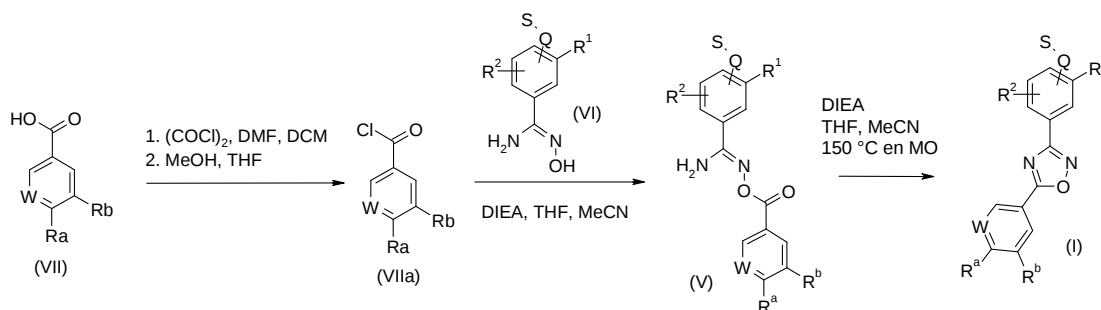
se describe más en particular en los ejemplos.

Los compuestos de fórmula (I), donde R^1 , R^2 , R^a , R^b , W, Q y S son como se define anteriormente, se pueden obtener en un protocolo de dos etapas como se describe en el esquema 2. La primera etapa consiste en el acoplamiento de un ácido carboxílico de fórmula (VII) con una amidoxima de fórmula (VI), donde R^1 , R^2 , R^a , R^b , W, Q y S son como se define anteriormente. Los protocolos generales de dicho acoplamiento se proporcionan a continuación en los ejemplos, usando condiciones y métodos bien conocidos para los expertos en la materia para preparar amidoximas O-sustituidas (V) a partir de un ácido carboxílico (VII) y una arilamidoxima (VI), con agentes de acoplamiento convencionales, como por ejemplo, pero sin limitaciones, EDC, HATU, TBTU, en presencia o ausencia de bases como TEA, DIEA, NMM en un solvente adecuado como DMC, ACN, THF o DMF, a una temperatura que se eleva de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 50 °C, preferiblemente a TA, durante algunas horas, por ejemplo, de una hora a 24 h. Alternativamente, un derivado de ácido carboxílico (p. ej., cloruro de acilo VIIa) puede acoplarse con la amidoxima (VI) usando condiciones y métodos bien conocidos por los expertos en la materia, en presencia de bases como TEA, DIEA, NMM en un solvente adecuado como DCM, THF o DMF, a una temperatura que se eleva de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 50 °C, preferiblemente a TA, durante algunas horas, por ejemplo de una hora a 24 h (esquema 3). La segunda etapa consiste en la ciclación y deshidratación de las amidoximas O-sustituidas (V) a la forma oxadiazol (I). A continuación, en los ejemplos se proporcionan las condiciones, usando métodos bien conocidos por los expertos en la materia para preparar oxadiazol, como termólisis a una temperatura que se eleva de TA a aproximadamente 150 °C, típicamente a 150 °C, usando posiblemente un horno microondas, durante un tiempo comprendido entre 15 minutos y 24 horas, preferiblemente durante 30 minutos, en un solvente o mezcla de solventes adecuada como ACN, THF, piridina, DMF, en presencia o ausencia de una base como DIEA, TEA o fluoruro de tetrabutilamonio.

Esquema 2



Esquema 3

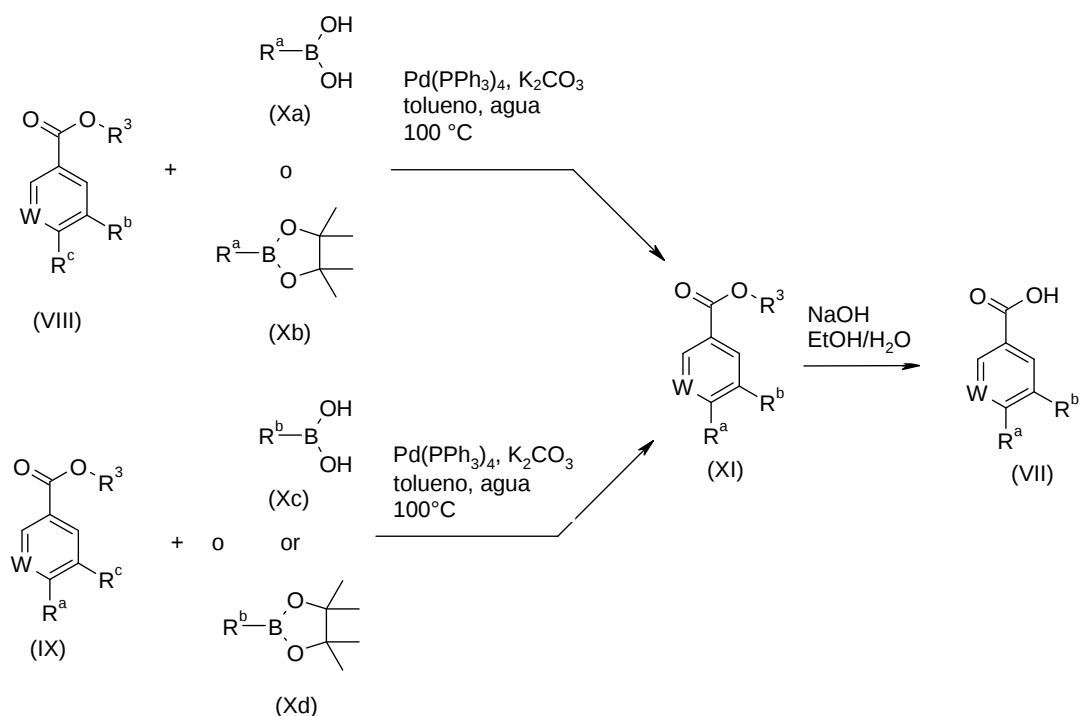


Los compuestos de fórmula (VII), donde R^a , R^b y W son como se definen anteriormente, están disponibles en el mercado o pueden prepararse mediante técnicas de síntesis convencionales, como se describe a continuación en los ejemplos, por ejemplo mediante reacción de acoplamiento catalizada por metal o sustitución nucleofílica aromática en el correspondiente ácido benzoico halogenado o benzoato de alquilo.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (VII), donde R^a , R^b y W son como se definen anteriormente, pueden obtenerse mediante reacción de acoplamiento cruzado catalizada por metal seguida de hidrólisis del éster (XI) resultante, como se muestra en el esquema 4 más adelante. Más en particular, pueden obtenerse mediante

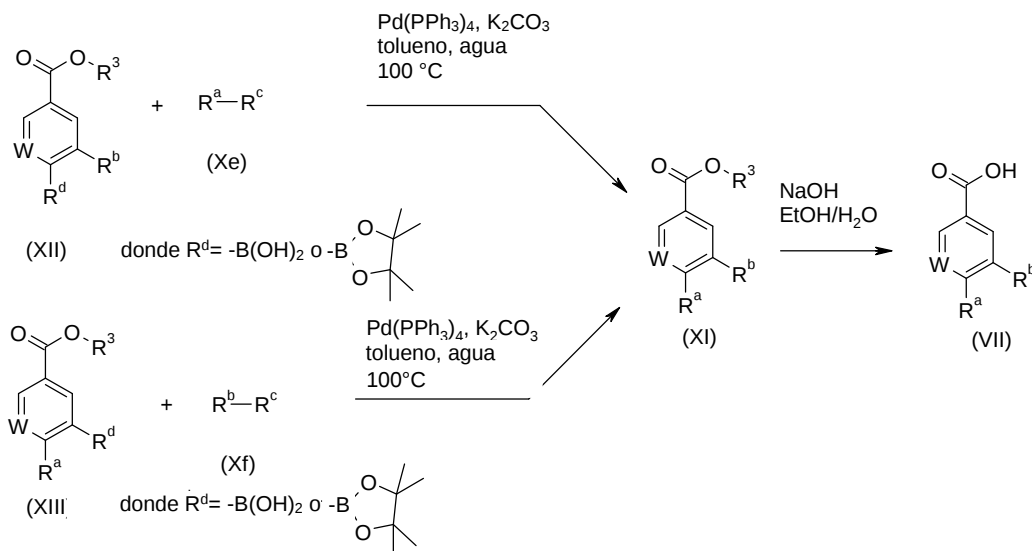
reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyura entre un benzoato de alquilo (VIII), donde R^c puede ser preferiblemente Br, I o un éster de sulfonato como triflato, y un ácido borónico (Xa) o su éster (Xb), usando condiciones de reacción de Suzuki-Miyura bien conocidas como se muestra en el esquema 4 (Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457; Takahiro I. y Toshiaki M., *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3573-3577). En un procedimiento típico, el benzoato de alquilo (VIII) y el ácido borónico (Xa) o su éster (Xb) se calientan a diversas temperaturas mediante métodos térmicos tradicionales o usando tecnología de microondas en presencia de una base, como por ejemplo, pero sin limitaciones, una sal carbonato, por ejemplo, K_2CO_3 , Na_2CO_3 , CS_2CO_3 , y una cantidad catalítica de un catalizador de paladio, como $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, $Pd(OAc)_2$, con la posible adición de ligandos fosfina como PPh_3 , S-Phos, X-Phos en un solvente o mezcla de solventes apropiado como THF, tolueno, dioxano, MeOH, ACN, DMF o agua. Pueden usarse todas las diferentes combinaciones descritas anteriormente. Alternativamente, el benzoato de alquilo (IX) donde R^c es como se define anteriormente y el ácido borónico (Xc) o su éster (Xd) pueden acoplarse con el mismo procedimiento catalizado por paladio descrito anteriormente. El éster (XI) resultante puede hidrolizarse a continuación usando condiciones bien conocidas por los expertos en la materia como por ejemplo, pero sin limitaciones, el uso de un hidróxido de metal, por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido de potasio, en un solvente adecuado como THF, metanol, etanol o agua o mezclas de los mismos, a una temperatura que se eleva de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 60 °C, preferiblemente a TA, durante algunas horas, por ejemplo, de una hora a 24 h.

Esquema 4



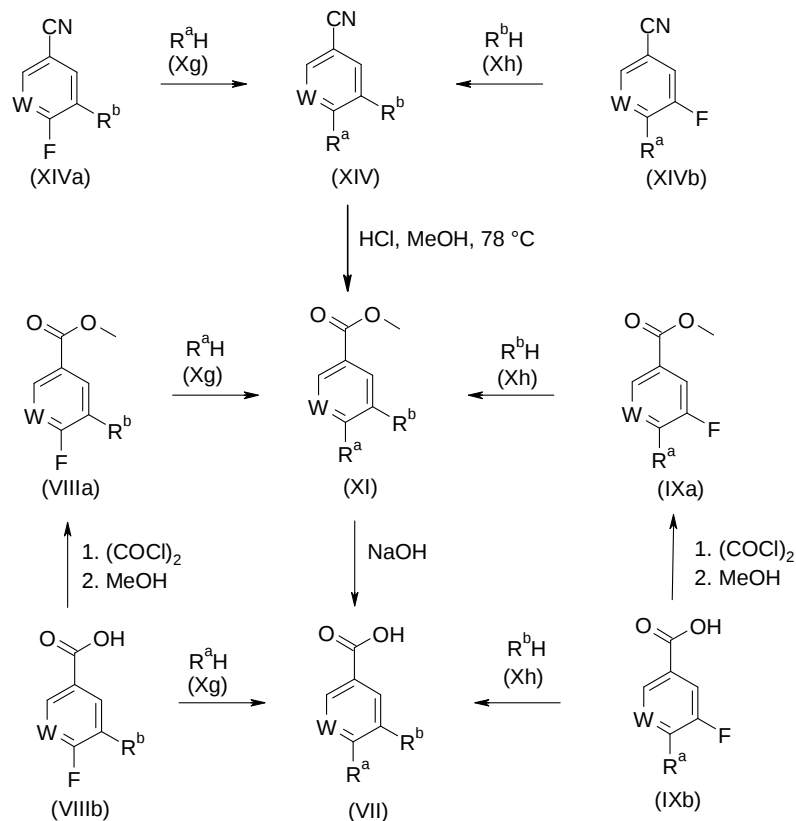
Una ruta alternativa para la preparación de compuestos de fórmula (VII), donde R^a , R^b y W son como se define anteriormente, puede ser a través de la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyura entre un benzoato de alquilo y ácido borónico o su derivado éster de fórmula (XII) o (XIII), donde R^d es un ácido borónico o tetrametildioxaborolano, con un arilo opcionalmente sustituido, respectivamente (Xe) y (Xf), donde R^c es preferiblemente Br, I o un éster sulfonato como triflato, usando las condiciones de reacción de Suzuki-Miyura bien conocidos como se muestra en el esquema 5 más adelante y se describe a continuación. El éster resultante puede hidrolizarse en compuestos de fórmula (VII) en las condiciones descritas anteriormente y en los ejemplos que aparecen a continuación.

Esquema 5



Una ruta alternativa para la preparaci3n de compuestos de f3rmula (VII), donde R^a , R^b y W se definen como anteriormente, puede ser la adici3n de un derivado amino R^aH de f3rmula (Xg) a un benzoato de alquilo de f3rmula (VIIIa) o a un 3cido benzoico de f3rmula (VIIIb), seg3n se describe en el esquema 6, en presencia opcional de una base adecuada, como TEA, DIEA, NMM en un solvente como THF o DMF, a una temperatura que se eleva de aproximadamente $20^\circ C$ a aproximadamente $100^\circ C$, preferiblemente a TA, durante algunas horas, por ejemplo, de una a 24 h. Tambi3n puede usarse puro, como solvente, un derivado amino R^aH de f3rmula (Xg). Alternativamente, los compuestos de f3rmula (VII) pueden obtenerse mediante la adici3n de un derivado amino R^bH de f3rmula (Xh) a un benzoato de alquilo (IXa) o un 3cido benzoico (IXb), seg3n se describe en el esquema 6, en las condiciones de reacci3n descritas anteriormente y en los ejemplos que aparecen a continuaci3n. En los casos en que se obtiene primero el 3ster de f3rmula (XI), este puede hidrolizarse en compuestos de f3rmula (VII) en las condiciones descritas anteriormente y en los ejemplos que aparecen a continuaci3n. Alternativamente, puede a3adirse un derivado amino de f3rmula (Xg) y (Xh) respectivamente al benzonitrilo (XIVa) y (XIVb) en condiciones similares a las descritas anteriormente y en los ejemplos que aparece a continuaci3n. El benzonitrilo resultante de f3rmula (XIV) puede hidrolizarse en el 3ster correspondiente (XI), usando condiciones bien conocidas por los expertos en la materia como por ejemplo, pero sin limitaciones, el uso de un 3cido, por ejemplo, HCl, en un solvente adecuado como THF, metanol o agua o mezclas de los mismos, a una temperatura que se eleva de aproximadamente $20^\circ C$ a aproximadamente $100^\circ C$, preferiblemente a $78^\circ C$, durante 12 h a 48 h.

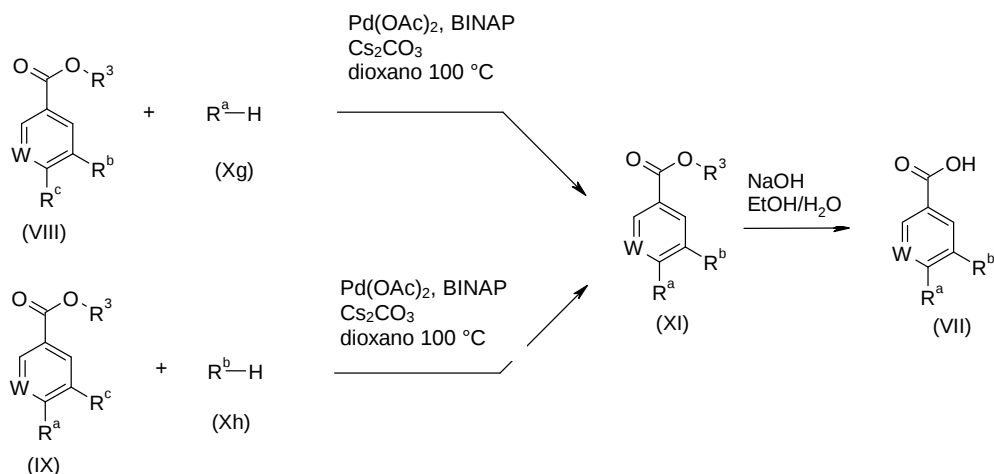
Esquema 6



Los compuestos de fórmula (VIIIa) y (IXa), donde R^a , R^b y W son como se define anteriormente, están disponibles en el mercado o se pueden preparar mediante técnicas convencionales de síntesis, como se describe a continuación en los ejemplos. Típicamente, pueden prepararse mediante esterificación del correspondiente ácido benzoico, (VIIIb) y (IXb) respectivamente, como por ejemplo, pero sin limitaciones, la formación del correspondiente cloruro de ácido con cloruro oxálico, seguido de la adición del alcohol adecuado, como MeOH para el carboxilato de metilo, a temperaturas que oscilan de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 50 °C, preferiblemente a TA durante algunas horas, por ejemplo, de una hora a 24 horas.

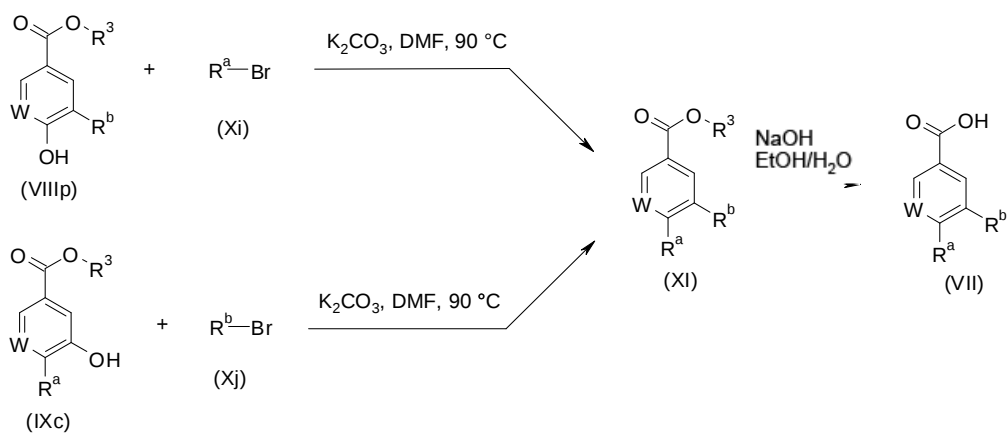
Alternativamente, los compuestos de fórmula (VII), donde R^a , R^b y W son como se definen anteriormente, pueden obtenerse mediante reacción de acoplamiento cruzado catalizada por metal seguida de hidrólisis del éster (XI) resultante, como se muestra en el esquema 7 más adelante. Más en particular, pueden obtenerse mediante reacción de acoplamiento cruzado de Buchwald-Hartwig entre un benzoato de alquilo de fórmula (VIII) o (IX), donde R^c puede ser preferiblemente Br, I o un éster de sulfonato como triflato y un derivado amino, respectivamente (Xg) o (Xh), usando condiciones de reacción de Buchwald-Hartwig bien conocidas como se muestra en el esquema 7 más adelante (Muci, A. R.; Buchwald, S. L. *Top. Curr. Chem.* **2002**, 219, 131-209; Jiang, L.; Buchwald, S. L. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (2ª edición) **2004**, 2, 699-760). En un procedimiento típico, el benzoato de alquilo de fórmula (VIII) y (IX), y los respectivos derivados amino (Xg) y (Xh) se calientan a diversas temperaturas mediante métodos térmicos tradicionales o usando tecnología de microondas en presencia de una base, como por ejemplo, pero sin limitaciones, una sal carbonato, por ejemplo, K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 y una cantidad catalítica de un catalizador de paladio, como $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, $Pd(OAc)_2$, con la posible adición de ligandos fosfina como BINAP, X-Phos en un solvente o mezcla de solventes apropiado como THF, tolueno, dioxano, MeOH, ACN, DMF o agua. Pueden usarse todas las diferentes combinaciones descritas anteriormente. El éster resultante de fórmula (XI) puede hidrolizarse a continuación usando condiciones bien conocidas por los expertos en la materia como por ejemplo, pero sin limitaciones, el uso de un hidróxido de metal, por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido de potasio, en un solvente adecuado como THF, metanol, etanol o agua o mezclas de los mismos, a una temperatura que se eleva de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 60 °C, preferiblemente a TA, durante algunas horas, por ejemplo, de una hora a 24 h.

Esquema 7



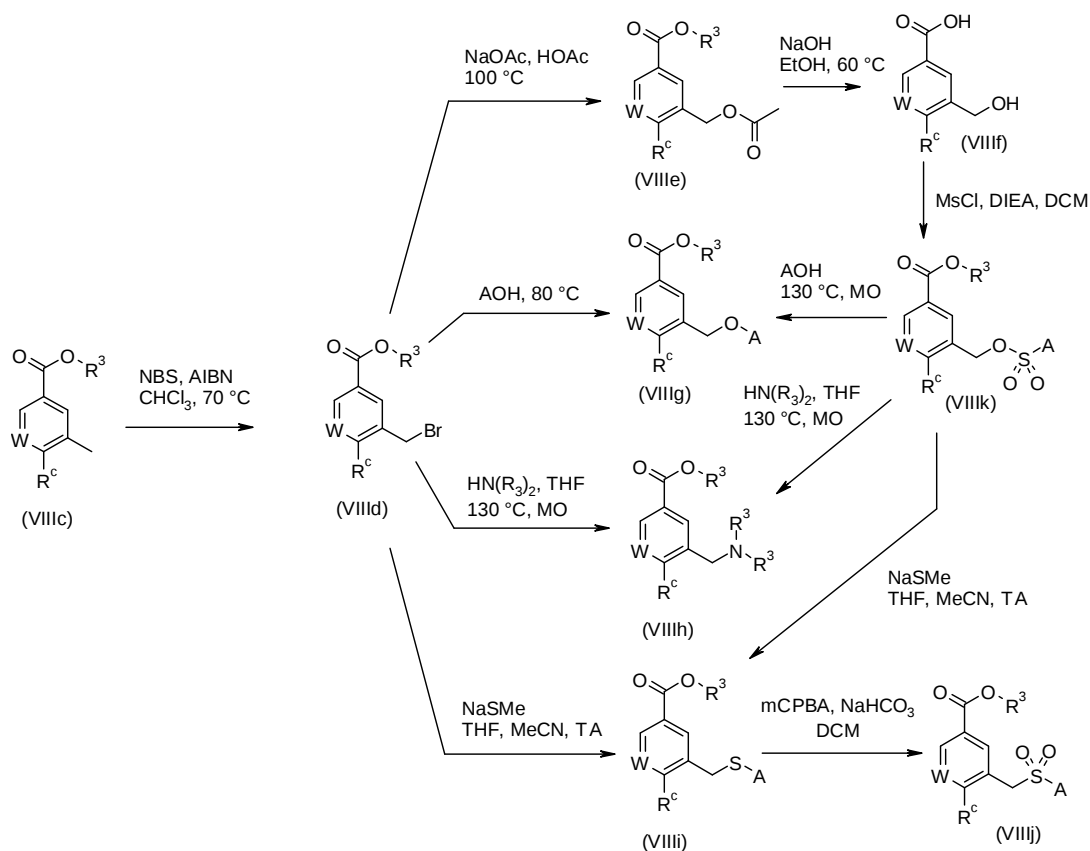
5 Alternativamente, los compuestos de fórmula (VII) donde W es como se define anteriormente y donde R^a o R^b es OA pueden prepararse añadiendo bromuro de alquilo (Xi) o (Xj) a los correspondientes compuestos intermedios de fórmula (VIIIp) o (IXc) respectivamente, en presencia de una base, por ejemplo, K_2CO_3 en DMF a aproximadamente 90 °C. Dicha transformación también puede realizarse con compuestos de fórmula (I), donde R^a o R^b es OH, como se describe más adelante en los ejemplos.

Esquema 8



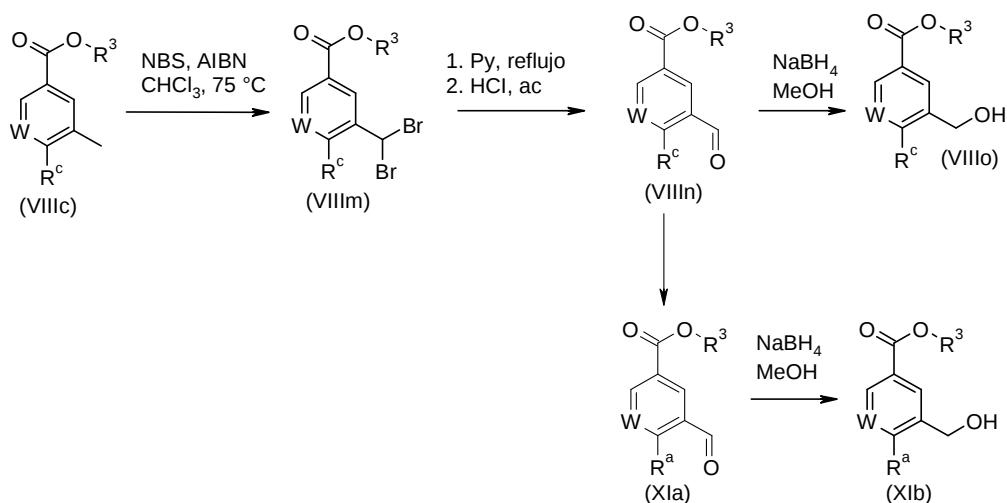
Los compuestos de fórmula (VIII) están disponibles en el mercado o pueden prepararse mediante técnicas de síntesis convencionales, como se describe en los ejemplos de este documento. Típicamente, cuando R^b es $(\text{CH}_2)\text{OH}$, $(\text{CH}_2)\text{OA}$, $(\text{CH}_2)\text{N}(\text{R}^3)_2$ o $(\text{CH}_2)\text{SO}_2\text{Me}$, R^c es F, Cl, Br, I o un éster sulfonato como triflato y R^3 es como se define anteriormente, los compuestos de fórmula (VIII), respectivamente (VIIIf), (VIIIg), (VIIIh) y (VIIIj), pueden prepararse mediante brominación del correspondiente derivado toluilo (VIIIc) seguida de una reacción $\text{S}_{\text{N}}2$ en el derivado bromuro de bencilo (VIId) con un grupo adecuado, como por ejemplo, pero no exclusivamente, una sal acetato, por ejemplo NaOAc en HOAc, una sal alcoholato, por ejemplo, NaOA en el correspondiente alcohol, THF o DMF, un alcohol, por ejemplo, HOA, que puede usarse como solvente, una amina, por ejemplo $\text{HN}(\text{R}^3)_2$ o una sal de tiolato, por ejemplo, NaSA, en un solvente adecuado como por ejemplo, pero no exclusivamente, THF, MeCN, DMF, a una temperatura que oscila de TA a 130 °C, con el uso posible del microondas (véase el esquema 9). La hidrólisis del grupo acetato en los compuestos de fórmula (VIIIe), usando condiciones bien conocidas para los expertos en la materia, como por ejemplo, pero sin limitaciones, hidróxido sódico en EtOH a aproximadamente 60 °C, proporcionó compuestos de fórmula (VIIIf). La oxidación del sulfuro de los compuestos de fórmula (VIIIi), usando condiciones bien conocidas para los expertos en la materia, como por ejemplo, pero sin limitaciones, mCPBA, proporcionó compuestos de fórmula (VIIIj). Los compuestos de fórmula (VIIIf), cuando R^b es $(\text{CH}_2)\text{OH}$, pueden transformarse adicionalmente en el correspondiente sulfonato de alquilo (VIIIk) que puede usarse como material de partida para reacciones $\text{S}_{\text{N}}2$ de forma similar a (VIIIb), como se muestra en el esquema 9. Esta diversificación también puede realizarse en una etapa posterior, sobre compuestos de fórmula (I) donde R^b es $(\text{CH}_2)\text{OH}$ como se describe más adelante en los ejemplos.

Esquema 9



Alternativamente, los compuestos de fórmula (VIIIf) pueden prepararse mediante doble brominación de (VIIIc), seguido de hidrólisis de (VIIIm), como se describe en el esquema 10. La reducción del derivado benzaldehído resultante de fórmula (VIIIn), con un agente reductor adecuado como, pero sin limitaciones, NaBH_4 , produce el alcohol bencílico de (VIIIf), compuesto (VIIIo). La transformación de compuestos de fórmula (VIIIn) en compuestos de fórmula (XIa) mediante reacción de acoplamiento cruzado catalizada por metal o reacción $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ puede realizarse en primer lugar. A continuación, la reducción proporciona el correspondiente alcohol de fórmula (XIa), como se describe en el esquema 10.

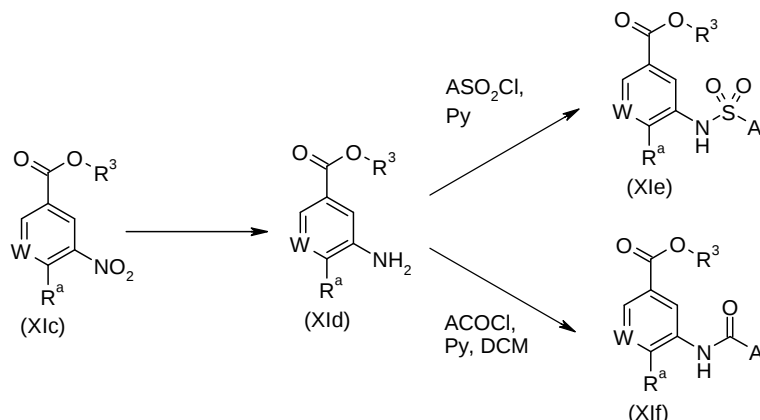
Esquema 10



Cuando R^b es $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^3\text{SO}_2\text{A}$ o $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^3\text{COA}$, donde $n = 0$ y R^a , R^3 y W son como se define anteriormente, los compuestos de fórmula (XIe) o (XI f) respectivamente pueden sintetizarse a partir de los compuestos de fórmula

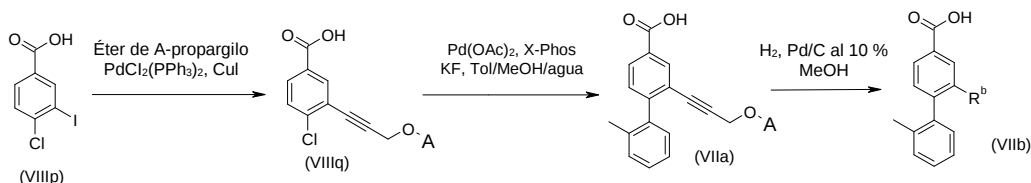
(Xlc), como se describe en el esquema 11. Tras la reducción del grupo nitro, la anilina (Xld) resultante puede transformarse en una sulfonamida (Xle) con la adición de ASO_2Cl o en una amida (Xlf) con la adición de ACl , en presencia de una base, como por ejemplo, pero sin limitaciones, TEA, DIEA, NMM, piridina, en un solvente o mezcla de solventes como DCM, DMF, piridina. Esta diversificación también puede realizarse en una etapa posterior, sobre compuestos de fórmula (I) donde R^b es NH_2 , como se describe más adelante en los ejemplos.

Esquema 11



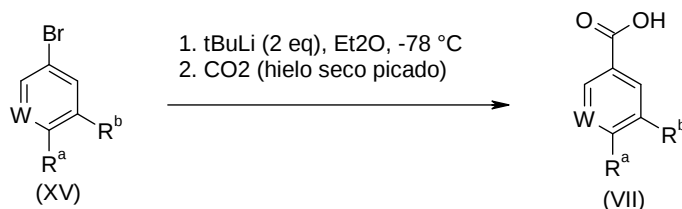
Los compuestos de fórmula (VIIb), donde R^b es $(\text{CH}_2)_3\text{OA}$, pueden sintetizarse a partir del compuesto (VIIIp) por medio de las reacciones de acoplamiento cruzado secuenciales de Sonogashira y Suzuki-Miyura, como se describe en el esquema 12. Los compuestos de fórmula (VIIa) resultantes pueden reducirse a continuación mediante técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia como por ejemplo, pero sin limitaciones, Pd/C en atmósfera de H_2 , obteniéndose compuestos de fórmula (VIIb).

Esquema 12



Alternativamente, los compuestos de fórmula (VII), donde R^a , R^b y W se definen como anteriormente, pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (XV) en un proceso de dos etapas, como se describe en el esquema 13. La primera etapa es un intercambio de metal halógeno con típicamente, pero no exclusivamente, una sal de alquilo de litio como $n\text{BuLi}$ o $t\text{BuLi}$. La segunda etapa es la adición de CO_2 , en estado de gas o sólido, como electrófilo.

Esquema 13



El método para preparar ácidos benzoicos de fórmula (VII) seleccionados a continuación:

ácido 3'-fluoro-2'-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-carboxílico

ácido 3-(metoximetil)-4-(2-metilpiperidin-1-il)benzoico

ácido 2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-carboxílico

ácido 4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil) benzoico

ácido 2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico

ácido 2'-etil-2-(metoximetil)-1,1'-bifenil-4-carboxílico

ácido 2-[(dimetilamino)metil]-2'-metilbifenil-4-carboxílico

5 ácido 4-(2-etilpiperidin-1-il)-3-(metoximetil)benzoico

ácido 4-[(2R)-2-metilpiperidin-1-il]-3-(trifluorometil)benzoico

ácido 4-[(2S)-2-metilpiperidin-1-il]-3-(trifluorometil)benzoico

ácido 2'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-carboxílico

ácido 2'-cloro-2-(metoximetil)bifenil-4-carboxílico

10 ácido 3-(metoximetil)-4-(2-metilpirrolidin-1-il)benzoico

ácido 2-(metoximetil)-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico

ácido 2-etoxi-2'-metil-1,1'-bifenil-4-carboxílico

ácido 2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico

ácido 2'-etil-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico

15 ácido 2,2'-dimetil-1,1'-bifenil-4-carboxílico

ácido 2-cloro-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico

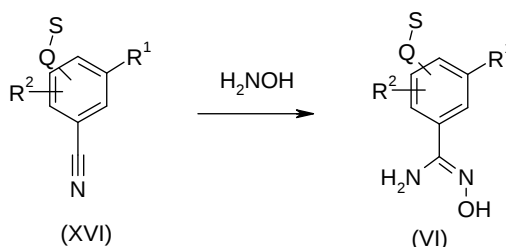
ácido 2'-(difluorometil)-2-metilbifenil-4-carboxílico

ácido 2'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico

se describe más en particular en los ejemplos.

20 Los compuestos de fórmula (VI), donde R¹, R², Q y S son como se define anteriormente, pueden prepararse según el esquema 14 mediante la adición de hidroxilamina al correspondiente benzonitrilo sustituido de fórmula (XVI) en un solvente o mezcla de solventes, como EtOH, agua, a una temperatura que oscila de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 50 °C, preferiblemente a TA, durante algunas horas, por ejemplo, de una hora a 24 h.

Esquema 14



25

El método para preparar la amidoxima de fórmula (VI), seleccionada a continuación:

N-{4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobenzoil}-beta-alaninato de etilo

({4-[amino(hidroxiimino)metil]bencil}oxi)acetato de terc-butilo

3-[[3-[amino(hidroxiimino)metil]bencil](metil)amino]propanoato de terc-butilo

- {3-[amino(hidroxiimino)metil]bencil}oxi)acetato de terc-butilo
- 4-{5-[amino(hidroxiimino)metil]-2,3-difluoro fenoxi}butanoato de etilo
- N'-hidroxi-3-(metilsulfonyl)bencenocarboximidamida
- 3-{3-[amino(hidroxiimino)metil]bencil}oxi)propanoato de terc-butilo
- 5 {3-[amino(hidroxiimino)metil]bencil}(metil)amino]acetato de terc-butilo
- N-{3-[amino(hidroxiimino)metil] bencil}-N-(terc-butoxicarbonil)-beta-alaninato de terc-butilo
- N-{5-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobencil}-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo
- N-{3-[amino(hidroxiimino)metil]-5-fluorobencil}-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-{3-[amino(hidroxiimino)metil]-5-fluorobencil}-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo
- 10 3-[(2,3-dihidroxiopropil)amino]-N'-hidroxibencenocarboximidamida
- N'-hidroxi-4-(2-hidroxietoxi)bencenocarboximidamida
- 4-(2-{[terc-butyl(dimetil)silil]oxi}etoxi)-3-fluoro-N'-hidroxibencenocarboximidamida
- 3-[(2,3-dihidroxiopropil)(metil)amino]metil]-N'-hidroxibencenocarboximidamida
- 3-{[bis(2-hidroxietil)amino]metil]-N'-hidroxibencenocarboximidamida
- 15 N-{4-[amino(hidroxiimino)metil]bencil}-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-{4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobencil}-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-{4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-bromobencil}-N-metilglicinato de terc-butilo
- 4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-clorobenzoato de metilo
- 4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobenzoato de metilo
- 20 N-{4-[amino(hidroxiimino)metil]bencil} -N-(terc-butoxicarbonil)glicinato de terc-butilo
- éster terc-butílico del ácido 3-{etil-[3-(n-hidroxycarbamimidoyl)-bencil]-amino}-propiónico
- N-{3-[amino(hidroxiimino)metil]bencil}-N-(2-hidroxietil)-beta-alaninato de terc-butilo
- N-{4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobencil}-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo
- N-{4-[amino(hidroxiimino)metil]bencil}-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo
- 25 4-[amino(hidroxiimino)metil]-2,5-difluorobenzoato de metilo
- N-{4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-metoxibencil}-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-{4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobencil}-N-(terc-butoxicarbonil)glicinato de terc-butilo
- N-{2-fluoro-3-[(hidroxiamino)(imino)metil]bencil}-N-metilglicinato de terc-butilo
- éster terc-butílico del ácido 3-[[3-(N-hidroxycarbamimidoyl)-bencil]-isopropil-amino]-propiónico
- 30 N-{5-[amino(hidroxiimino)metil]-2-clorobencil}-N-metilglicinato de terc-butilo
- 4-{4-[amino(hidroxiimino)metil]bencil}(metil)amino]butanoato de terc-butilo

2-((3-cloro-4-(N'-hidroxycarbamimidoil)bencil)(metil)amino)acetato de terc-butilo

N'-hidroxi-4-(hidroximetil)-3-metilbencimidamida

2-((2-etil-4-(N'-hidroxycarbamimidoil)bencil)(metil)amino)acetato de terc-butilo

N'-hidroxi-3-(hidroximetil)bencimidamida

5 N-{4-[amino(hidroxiimino)metil]bencil} -N-(2-metoxietil)glicinato de terc-butilo

N'-hidroxi-4-(hidroximetil)bencenocarboximidamida

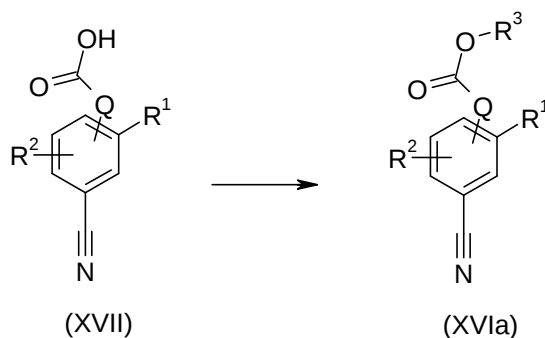
2-((3-cloro-4-(N'-hidroxycarbamimidoil)bencil)(metil)amino)acetato de terc-butilo

2-((2,6-difluoro-4-(N'-hidroxycarbamimidoil)bencil)(metil)amino)acetato de terc-butilo

ácido {3-[amino(hidroxiimino)metil]fenil}acético

10 se describe más en particular en los ejemplos.

Esquema 15



15

Los compuestos de fórmula (XVI), donde R^1 , R^2 , Q y S son como se define anteriormente, están disponibles en el mercado o se pueden preparar mediante técnicas convencionales de síntesis bien conocidas por los expertos en la materia. Típicamente, cuando S es $COOR^3$ como se define anteriormente, los compuestos de fórmula (XVIa) pueden prepararse acoplado el correspondiente ácido carboxílico de fórmula (XVII) con un alcohol, usando condiciones, como por ejemplo, pero sin limitaciones, la formación del correspondiente cloruro de ácido de compuestos de fórmula (XVII) con cloruro de oxalilo, seguido de la adición del alcohol adecuado, como MeOH a temperaturas que oscilan de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C , preferiblemente a TA durante algunas horas, por ejemplo, de una hora a 24 horas, como se describe en el esquema 15. También pueden prepararse con agentes de acoplamiento convencionales como por ejemplo, pero sin limitaciones, EDC, HATU, TBTU, en presencia o ausencia de bases como TEA, DIEA, NMM en el alcohol adecuado, como MeOH, a una temperatura entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 50°C , preferiblemente a TA, durante algunas horas, por ejemplo, de una hora a 24 h.

20

25

Alternativamente, pueden prepararse compuestos de fórmula (XVIb) donde $Q = (CH_2)_mX(CH_2)_m$, $X = -O-$, y R^1 , R^2 , m y S se definen como anteriormente, a partir de alcohol (XVIII), mediante la adición de un electrófilo, $LG-(CH_2)_mS$, donde $LG-$ es un grupo saliente, como por ejemplo, pero no exclusivamente Br, I, OMs, en presencia de una base como LiHMDS, NaH, NaOH, en un solvente o una mezcla de solventes como THF o tolueno-agua en presencia de un agente de transferencia de fase, como por ejemplo, pero sin limitaciones, $(Bu_4N)HSO_4$ a temperaturas que oscilan de TA a aproximadamente 100°C como se describe en el esquema 16. Alternativamente, el alcohol (XVIII) puede transformarse en los correspondientes grupos mesilo o tosilo, que pueden reaccionar a continuación con un alcohol (para $X = -O-$) o una amina (para $X = -NR^3-$), obteniéndose los compuestos de fórmula (XVIb) y (XVIc) respectivamente, donde $Q = (CH_2)_mX(CH_2)_m$ y R^1 , R^2 , m y S son como se definen anteriormente (esquema 16). El alcohol (XVIII) puede oxidarse al correspondiente aldehído (XVIIIb), según el esquema 16.

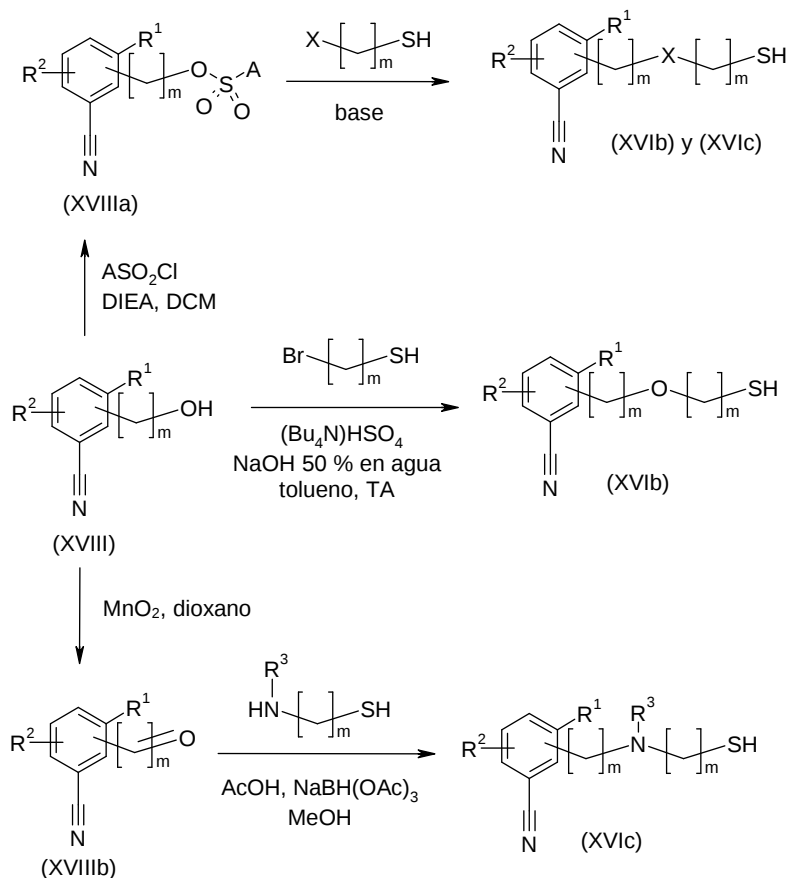
30

35

A continuación, una aminación reductora de los compuestos de fórmula (XVIIIb) con una amina adecuada, da lugar a compuestos de fórmula (XVIc), donde $Q = (CH_2)_mX(CH_2)_m$ con $X = -NR^3-$, y R^1 , R^2 , m y S son como se define anteriormente, según el esquema 16. Las transformaciones diferentes descritas en el esquema 16 pueden realizarse en los compuestos de fórmula (I) con el patrón de sustitución adecuado, como se describe en los ejemplos.

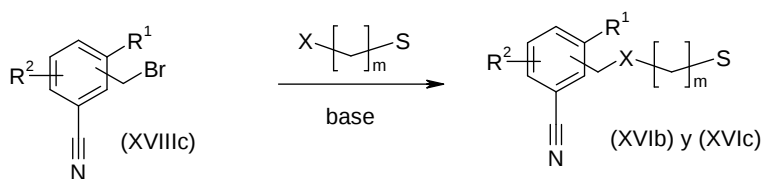
40

Esquema 16



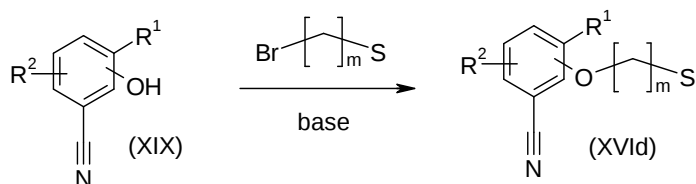
Alternativamente, la adición de un alcohol o una amina a bromuro de bencilo de fórmula (XVIIIc), como se describe en el esquema 17, en presencia de una base como, pero sin limitaciones, DIEA, TEA, K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , en un solvente adecuado como MeCN, THF, DMF, produciendo los compuestos de fórmula (XVIb) y (XVIc), donde Q = $(\text{CH}_2)\text{X}(\text{CH}_2)_m$, X = -O- o -NR³- respectivamente, y R¹, R², m y S son como se define anteriormente.

Esquema 17



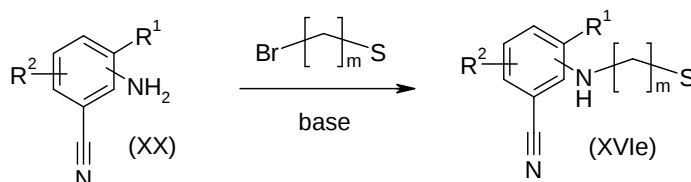
Un derivado fenol de fórmula (XIX) puede transformarse en compuestos de fórmula (XVIId) mediante una reacción de Mitsunobu o alquilación, usando condiciones conocidas por el experto en la materia y como se describe a continuación en los ejemplos. Típicamente, la alquilación de fenol con $\text{LG}-(\text{CH}_2)_m\text{S}$, donde LG- es un grupo saliente, como por ejemplo, pero sin limitaciones, Br, I, OMs, se realiza en un solvente como THF o DMF, en presencia de una base como DIEA, TEA, K_2CO_3 o Cs_2CO_3 , a una temperatura que oscila de TA a aproximadamente 100 °C.

Esquema 18



Alternativamente, un derivado anilina de fórmula (XX) puede transformarse en compuestos de fórmula (XVIe) mediante una reacción de alquilación, usando condiciones conocidas por el experto en la materia y como se describe a continuación en el esquema 19 y en los ejemplos. Típicamente, la alquilación de anilina con LG-(CH₂)_mS, donde LG- es un grupo saliente como, pero sin limitaciones, Br, I, OMs, se realiza en un solvente como THF o DMF, en presencia de una base como DIEA, TEA, K₂CO₃ o Cs₂CO₃, a una temperatura que oscila de TA a aproximadamente 100 °C.

Esquema 19

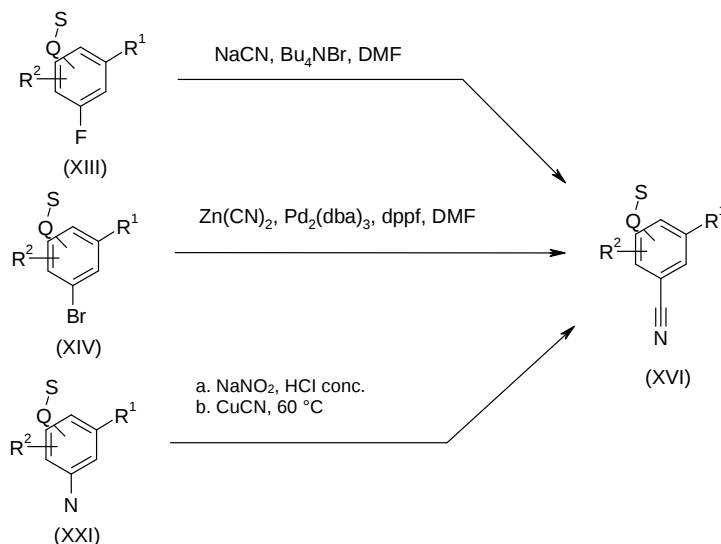


Alternativamente, los compuestos de fórmula (XVI), donde Q, S, R¹ y R² son como se definen anteriormente, pueden obtenerse a partir del correspondiente fluoruro de arilo (XIII) mediante sustitución nucleofílica aromática con una sal de cianuro, típicamente, pero no exclusivamente, cianuro sódico en presencia de bromuro de tetrabutilamonio, en un solvente como DMF y a una temperatura que oscila de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 100 °C, preferiblemente a aproximadamente 60 °C, durante varias horas, por ejemplo 12 h, como se describe en el esquema 20, según Jenkins, T. J. y col. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 566

La cianación catalizada por metal del bromuro de arilo de fórmula (XIV) puede usarse como estrategia alternativa, como se muestra en el esquema 20. La adición de Zn(CN)₂ en presencia de un catalizador de paladio, como por ejemplo, pero sin limitaciones, Pd₂(dba)₃ o Pd(PPh₃)₄, con la adición opcional de un ligando como dppf (según Maligres, P. E. y col. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8193-8195), y derivados de cinc, como por ejemplo, pero sin limitaciones, polvo de Zn y Zn(OAc)₂ (según Chidambaram, R. y col. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1441-1444) en un solvente como DMF y a una temperatura que se eleva de TA a 150 °C, típicamente a 100 °C, lleva a la formación de compuestos de fórmula (XI). La cianación del bromuro de arilo de fórmula (XIV) puede también realizarse en ausencia de paladio, con el uso de CuCN en DMF (según Couture, C.; Paine, A.J. *Can. J. Chem.* **1985**, 63, 111-120).

El grupo cianuro puede introducirse mediante reacción de Sandmeyer, partiendo de una anilina de fórmula (XXI), como se describe en el esquema 20. Su transformación en la correspondiente sal de diazonio puede conseguirse con nitrito de sodio en presencia de un ácido mineral, como HCl en agua. A continuación se puede hacer reaccionar adicionalmente con cianuro de cobre, preparado a partir de una mezcla de CuCN y KCN en agua a una temperatura que oscila de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 100 °C obteniéndose los compuestos de fórmula (XI) (según Barraclough, P. y col. *Arch. Pharm.* **1990**, 323, 507-512). Los derivados de anilina iniciales de fórmula (XXI) están disponibles en el mercado o pueden obtenerse mediante la reducción del correspondiente grupo nitro mediante hidrogenación catalizada por Pd/C, como se describe a continuación en los ejemplos.

Esquema 20



Si los métodos de síntesis generales descritos anteriormente no fueran aplicables a la obtención de compuestos de fórmula (I), podrán usarse métodos adecuados para su preparación conocidos por un experto en la materia.

Las sales catiónicas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención se preparan fácilmente mediante la reacción de las formas ácidas con una base apropiada, normalmente un equivalente, en un cosolvente. Las bases típicas son hidróxido sódico, metóxido sódico, etóxido sódico, hidruro sódico, hidróxido de potasio, metóxido de potasio, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, benzatina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina, benetamina, dietilamina, piperazina y trometamina. La sal se aísla mediante concentración hasta sequedad o adición de un no solvente. En algunos casos, las sales pueden prepararse mezclando una solución del ácido con una solución del catión (etilhexanoato sódico, oleato de magnesio), empleando un solvente en el que precipita la sal catiónica deseada, o puede aislarse por otra parte mediante la concentración y adición de un no solvente.

Según un proceso general adicional, los compuestos de fórmula (I) y cualquier subfórmula pueden convertirse en compuestos alternativos de fórmula (I) y cualquier subfórmula, empleando técnicas de interconversión adecuadas bien conocidas por un experto en la materia.

En general, la ruta de síntesis para cualquier compuesto individual de fórmula (I) dependerá de los sustituyentes específicos de cada molécula y de la fácil disponibilidad de productos intermedios necesarios; siendo una vez más apreciados estos factores por los expertos en la materia. Para obtener información sobre todos los métodos de protección y desprotección, consulte Philip J. Kocienski, en «*Protecting Groups*», Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994 y Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts en «*Protective Groups in Organic Synthesis*», Wiley Interscience, 3ª edición 1999.

Los compuestos de esta invención pueden aislarse asociados con moléculas de solvente mediante cristalización a partir de la evaporación de un solvente apropiado. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I), que contienen un centro básico, pueden prepararse de forma convencional. Por ejemplo, una solución de la base libre puede tratarse con un ácido adecuado, bien puro o en una solución adecuada, y la sal resultante puede aislarse mediante filtración o evaporación al vacío del solvente de la reacción. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse de forma análoga tratando una solución de compuestos de fórmula (I), que contiene un centro ácido, con una base adecuada. Ambos tipos de sales pueden obtenerse o interconvertirse usando técnicas de resina de intercambio iónico.

Dependiendo de las condiciones usadas, los tiempos de reacción generalmente están entre algunos minutos y 14 días, y la temperatura de reacción está entre aproximadamente -30 °C y 140 °C, normalmente entre -10 °C y 90 °C, en particular entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 70 °C.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener además mediante la liberación de compuestos de fórmula (I) a partir de uno de sus derivados funcionales mediante el tratamiento con un agente solvolizante o hidrogenolizante.

Los materiales de partida preferidos para la solvólisis o hidrogenólisis son aquellas que conforman la fórmula (I), pero que contienen los correspondientes grupos amino y/o hidroxilo protegidos, en lugar de uno o más grupos amino y/o hidroxilo libres, preferiblemente aquellos que llevan un grupo protector de amino en lugar de un átomo de H unido a un átomo de N, en particular aquellos que llevan un grupo R'-N, donde R' indica un grupo protector de amino, en lugar de un grupo HN, y/o aquellos que llevan un grupo protector de hidroxilo en lugar del átomo de H de un grupo hidroxilo, por ejemplo aquellas que conforman la fórmula (I), pero que llevan un grupo -COOR", donde R" indica un grupo protector de hidroxilo, en lugar de un grupo -COOH.

También es posible que en la molécula del material de partida se encuentren diversos grupos (idénticos o diferentes) amino y/o hidroxilo protegidos. Si los grupos protectores presentes son diferentes entre sí, en muchos casos, estos pueden escindirse de forma selectiva.

El término «grupo protector de amino» se conoce en términos generales y se refiere a grupos que son adecuados para proteger (bloquear) un grupo amino frente a reacciones químicas, pero que se eliminan fácilmente después de que se haya llevado a cabo la reacción química deseada en cualquier otra parte de la molécula. Son típicos entre estos grupos, en particular, los grupos acilo, arilo, aralcoximetilo o aralquilo sustituidos o no sustituidos. Puesto que los grupos protectores de amino se eliminan tras la reacción deseada (o secuencia de reacción), su tipo y tamaño no son por otra parte cruciales; sin embargo, se da preferencia a aquellos que tienen de 1 a 20, en particular de 1 a 8 átomos de carbono. El término «grupo acilo» debe entenderse en el sentido más amplio en conexión con el presente proceso. Incluye grupos acilo derivados de ácidos sulfónicos o ácidos carboxílicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, y en particular, grupos alcóxicarbonilo, ariloxicarbonilo y especialmente aralcoxicarbonilo. Ejemplos de tales grupos acilo son alcanóilo, como acetilo, propionilo y butirilo; aralcanóilo, como fenilacetilo; aroílo, como benzoílo y toliilo; ariloxialcanóilo, como POA; alcóxicarbonilo, como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, BOC (terc-butoxicarbonilo) y 2-yodoetoxicarbonilo; aralcoxicarbonilo,

como CBZ («carbobenzozi»), 4-metoxibenciloxycarbonilo y FMOC; y arilsulfonilo, como Mtr. Los grupos protectores de amino preferidos son BOC y Mtr, además de CBZ, Fmoc, bencilo y acetilo.

El término «grupo protector de hidroxilo» es igualmente conocido en términos generales y se refiere a grupos que son adecuados para proteger un grupo hidroxilo frente a reacciones químicas, pero que se elimina fácilmente después de que se ha llevado a cabo la reacción química deseada en cualquier otra parte de la molécula. Son típicos entre estos grupos los grupos arilo, aralquilo o acilo sustituidos o no sustituidos mencionados anteriormente, además de los grupos alquilo. La naturaleza y tamaño de los grupos protectores de hidroxilo no son cruciales ya que se eliminan de nuevo después de la reacción química o de la secuencia de reacción deseada; se da preferencia a grupos que tienen de 1 a 20, en particular de 1 a 10 átomos de carbono. Ejemplos de grupos protectores de hidroxilo son, entre otros, bencilo, 4-metoxibencilo, p-nitrobenzoilo, p-toluenosulfonilo, terc-butilo y acetilo, donde bencilo y terc-butilo son especialmente preferidos.

Los compuestos de fórmula (I) se liberan a partir de sus derivados funcionales (dependiendo del grupo protector utilizado), por ejemplo, usando ácidos fuertes, usando de forma ventajosa TFA o ácido perclórico, pero también usando otros ácidos inorgánicos fuertes, como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, como ácido tricloroacético, o ácidos sulfónicos, como ácido benceno- o p-toluenosulfónico. La presencia de un solvente inerte adicional es posible, aunque no siempre es necesario. Los solventes inertes adecuados son, preferiblemente, orgánicos, por ejemplo ácidos carboxílicos, como ácido acético, éteres, como THF o dioxano, amidas, como DMF, hidrocarburos halogenados, como DCM, además también alcoholes como metanol, etanol o isopropanol, y agua. Adicionalmente, son adecuadas mezclas de los solventes mencionados anteriormente. Se usa preferiblemente TFA en exceso sin adición de otro solvente, y el ácido perclórico se usa preferiblemente en forma de mezcla de ácido acético y ácido perclórico al 70 % en proporción 9:1. Las temperaturas de reacción para la escisión están, de forma ventajosa, entre aproximadamente 0 y aproximadamente 50 °C, preferiblemente entre 15 y 30 °C (TA).

Los grupos BOC, OBut y Mtr pueden, por ejemplo, escindirse preferiblemente usando TFA en DCM o usando HCl a aproximadamente 3 a 5 N en dioxano a 15-30 °C, y el grupo FMOC puede escindirse usando una solución de aproximadamente el 5 al 50 % de dimetilamina, dietilamina o piperidina en DMF a 15-30 °C.

Los grupos protectores que pueden eliminarse hidrogenolíticamente (por ejemplo, CBZ, bencilo o la liberación del grupo amidino del derivado de oxadiazol de los mismos) pueden escindirse, por ejemplo, mediante tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo, un catalizador de un gas noble, como paladio, de forma ventajosa sobre un soporte como carbono). Los solventes adecuados aquí son aquellos indicados anteriormente, en particular, por ejemplo, alcoholes, como metanol o etanol, o amidas, como DMF. Generalmente, la hidrogenólisis se realiza a temperaturas de entre aproximadamente 0 y 100 °C y presiones de entre aproximadamente 1 y 200 bares, preferiblemente a 20-30 °C y 1-10 bares. La hidrogenólisis del grupo CBZ se produce bien, por ejemplo, en del 5 al 10 % de Pd/C en metanol o usando formato de amonio (en lugar de hidrógeno) en Pd/C en metanol/DMF a 20-30 °C.

Son ejemplos de solventes inertes adecuados hidrocarburos, como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorometano, trifluorometilbenceno, cloroformo o DCM; alcoholes, como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres glicólicos, como éter monometílico o monoetilico de etilenglicol o éter dimetilico de etilenglicol (diglima); cetonas, como acetona o butanona; amidas, como acetamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona (NMP) o dimetilformamida (DMF); nitrilos, como acetonitrilo; sulfóxidos, como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos, como ácido fórmico o ácido acético; compuestos nitrogenados, como nitrometano o nitrobenzono; ésteres, como EtOAc, o mezclas de dichos solventes.

Los ésteres pueden estar saponificados, por ejemplo, usando LiOH, NaOH o KOH en agua, agua/THF, agua/THF/etanol o agua/dioxano, a temperaturas de entre 0 y 100 °C. Además, el éster puede estar hidrolizado, por ejemplo, usando ácido acético, TFA o HCl.

Los grupos amino libres pueden además acilarse de forma convencional usando un cloruro o un anhídrido de ácido o alquilarse usando un haluro de alquilo sin sustituir o sustituido o hacerse reaccionar con $\text{CH}_3\text{-C(=NH)-OEt}$, de forma ventajosa en un solvente inerte, como DCM o THF y/o en presencia de una base, como trietilamina o piridina, a temperaturas de entre -60 °C y +30 °C.

A lo largo de la memoria descriptiva, el término grupo saliente preferiblemente indica Cl, Br, I o un grupo OH modificado reactivamente como, por ejemplo, un éster activado, una imidazolida o un grupo alquilsulfonilo con 1-6 átomos de carbono (preferiblemente metilsulfonilo o trifluorometilsulfonilo) o arilsulfonilo con 6-10 átomos de carbono (preferiblemente fenil- o p-tolilsulfonilo).

En la literatura se describen radicales de este tipo para la activación del grupo carboxilo en reacciones típicas de acilación (por ejemplo en trabajos convencionales, como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Métodos de química orgánica], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart).

5 Los ésteres activados se forman ventajosamente *in situ*, por ejemplo, mediante la adición de HOBt o N-hidroxisuccinimida.

La fórmula (I) también abarca las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros y los hidratos y solvatos de estos compuestos. El término «solvatos de los compuestos» se refiere a aducciones de moléculas solventes inertes en los compuestos que se forman gracias a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono o dihidratos o alcoholatos.

10 El término «derivados farmacéuticamente utilizables» se refiere, por ejemplo, a las sales de los compuestos de la presente invención y los denominados compuestos profármaco.

El término «derivados profármaco» se refiere a compuestos de la presente invención que han sido modificados, por ejemplo, con grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos y que son rápidamente escindidos en el organismo para formar los compuestos activos.

15 Estos también incluyen derivados de polímeros biodegradables de los compuestos según la invención, como se describe, por ejemplo, en Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

La fórmula (I) también abarca mezclas de los compuestos de la presente invención, por ejemplo, mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo, en la relación 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000.

Estas son mezclas especialmente preferidas de compuestos estereoisoméricos.

20 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) donde Q está en posición meta con respecto al resto oxadiazol.

En otra realización preferida, los compuestos de la presente invención muestran una selectividad por el receptor S₁P₁ por encima del receptor S₁P₃ de más de 20 veces, preferiblemente más de 50 veces, más preferiblemente más de 100 veces, incluso más preferiblemente más de 1000 veces.

25 Los compuestos preferidos de la presente invención tienen una alta biodisponibilidad oral y/o un bajo aclaramiento. Más especialmente, los compuestos de la presente invención se caracterizan por una relación Cl/F, donde Cl es el aclaramiento y F la biodisponibilidad, de 0,5 o inferior, más preferiblemente inferior a 0,4 y, más preferiblemente, de 0,3 o inferior.

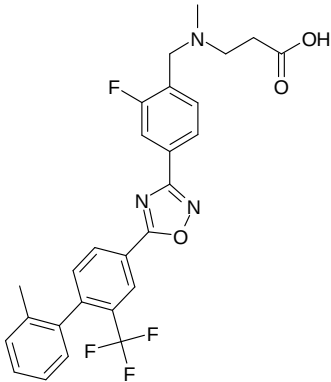
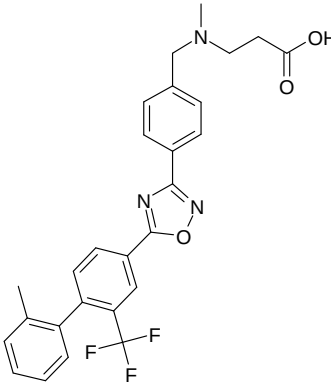
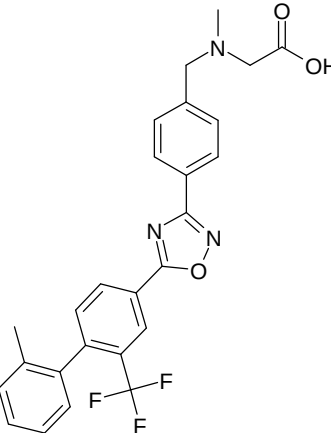
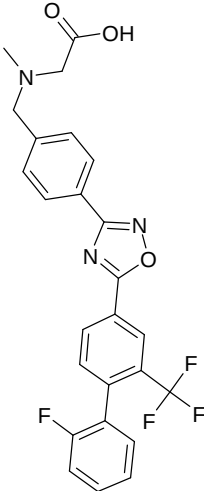
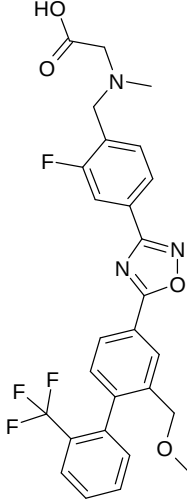
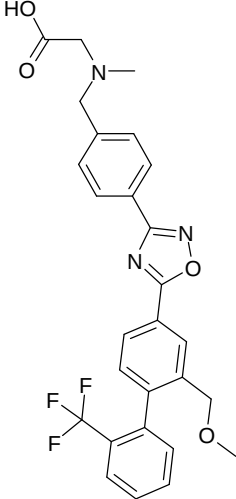
30 En otra realización preferida, los compuestos de la presente invención tienen un área bajo la curva (AUC_∞) en plasma de 80 000 h*ng/ml o superior, más preferiblemente superior a 100 000 h*ng/ml.

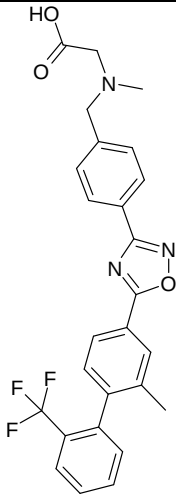
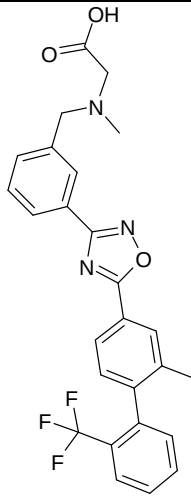
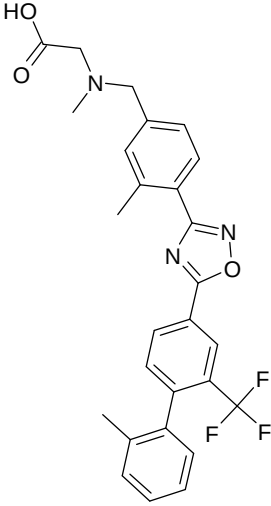
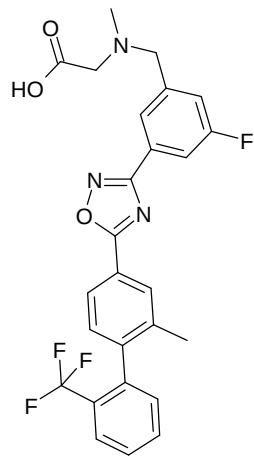
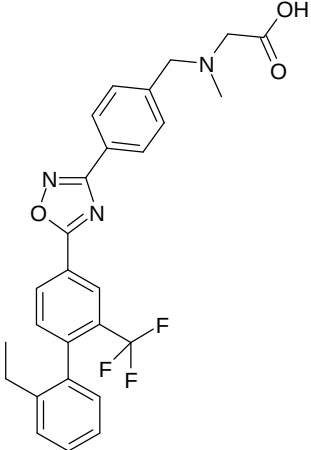
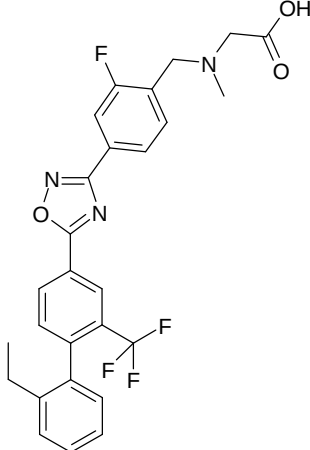
35 En otra realización preferida, los compuestos de la presente invención muestran una selectividad por el receptor S₁P₁ por encima del receptor S₁P₃ de más de 20 veces, preferiblemente más de 50 veces, más preferiblemente más de 100 veces, incluso más preferiblemente más de 1000 veces y muestran una relación Cl/F, donde Cl es el aclaramiento y F la biodisponibilidad, de 0,5 o inferior, más preferiblemente inferior a 0,4 y, más preferiblemente, de 0,3 o inferior.

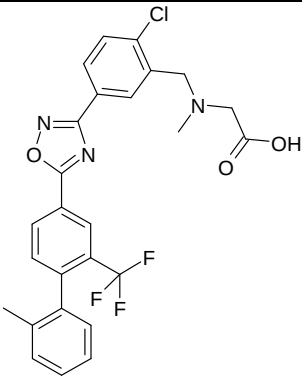
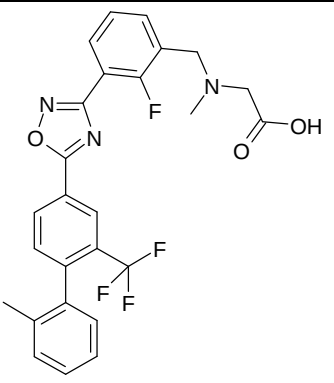
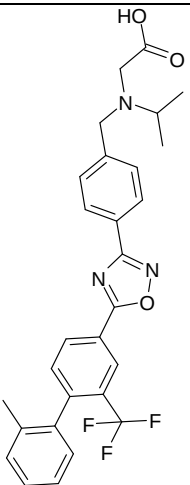
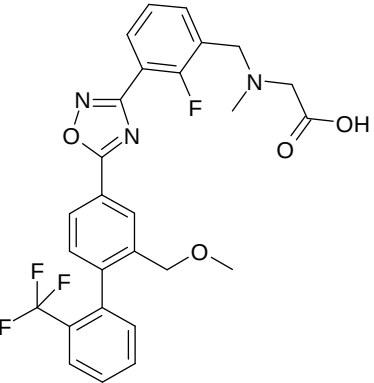
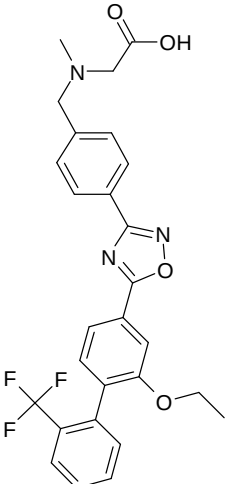
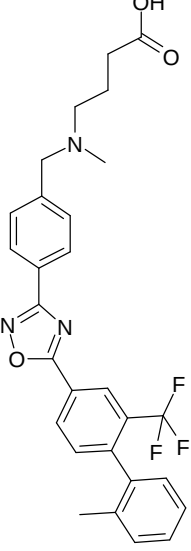
En otra realización preferida, los compuestos de la presente invención muestran una selectividad por el receptor S₁P₁ por encima del receptor S₁P₃ de más de 20 veces, preferiblemente más de 50 veces, más preferiblemente más de 100 veces, incluso más preferiblemente más de 1000 veces y tienen un área bajo la curva (AUC) en plasma de 80 000 h*ng/ml o superior, más preferiblemente superior a 100 000 h*ng/ml.

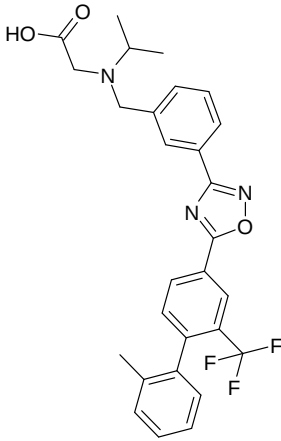
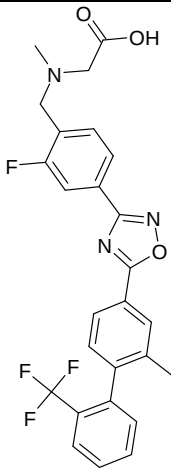
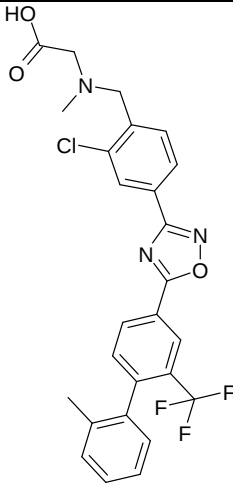
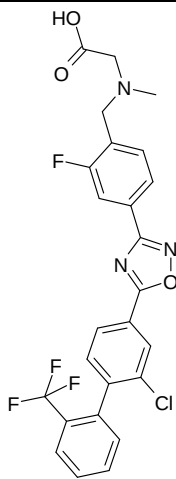
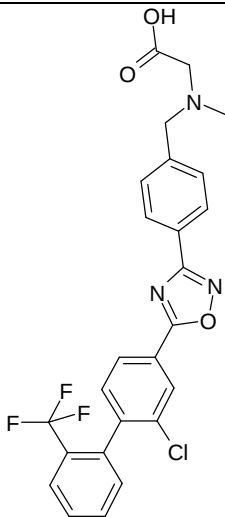
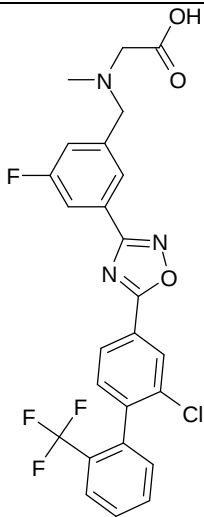
40 Los siguientes compuestos de los ejemplos 1 a 155 ilustran los compuestos de la presente memoria descriptiva:

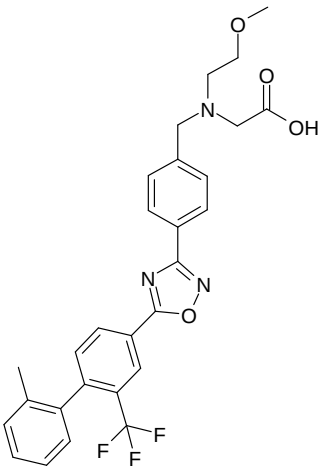
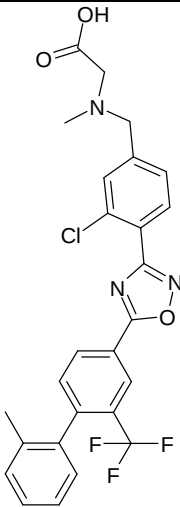
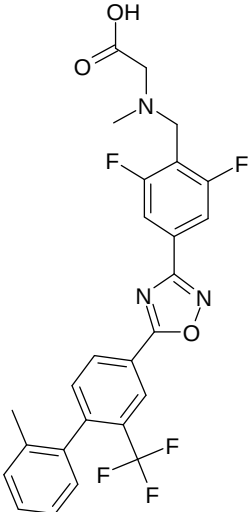
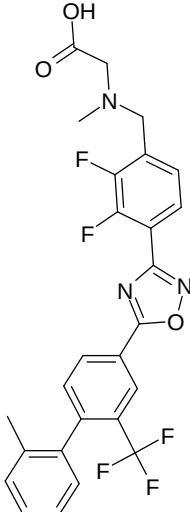
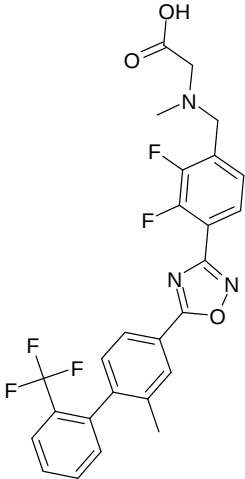
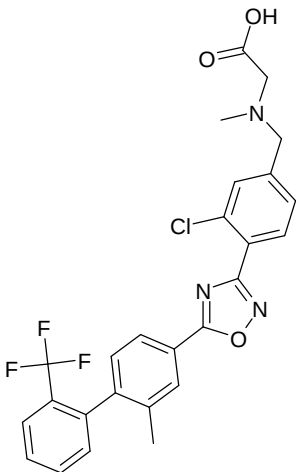
N.º de ejemplo	Estructura	N.º de ejemplo	Estructura
14		49	
50		64	
67		68	
69		70	

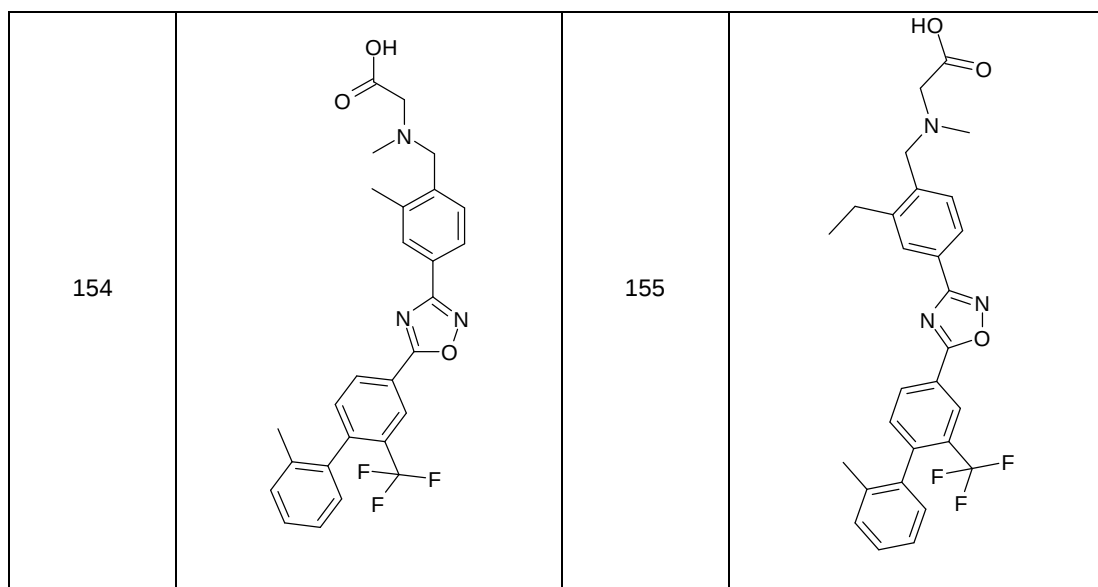
71		72	
81		89	
95		97	

100		101	
103		104	
109		110	

111		112	
113		114	
115		116	

117		123	
129		134	
135		136	

138		145	
148		150	
152		153	



y los solvatos, sales y estereoisómeros de los mismos farmacéuticamente útiles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

Los compuestos de la presente invención y también los materiales de partida para su preparación se preparan, además, mediante métodos conocidos *per se*, como se describe en la literatura (por ejemplo, en trabajos convencionales como Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [Métodos de química orgánica], Georg Thieme Verlag, Stuttgart), en las condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para dichas reacciones. Para obtener información sobre todos los métodos de protección y desprotección, consulte Philip J. Kocienski, en «Protecting Groups», Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994 y Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts en «Protective Groups in Organic Synthesis», Wiley Interscience, 3ª edición 1999.

También puede hacerse uso aquí de variantes que son conocidas *per se*, aunque estas no se mencionan en este documento con mayor detalle.

Si se desea, los materiales de partida pueden formarse también *in situ*, de modo que no se aislen a partir de la mezcla de reacción, sino que en su lugar se convierten inmediatamente en los compuestos de la presente invención.

Los compuestos de partida para la preparación de compuestos de la presente invención son conocidos en general. Si son nuevos, pueden prepararse, sin embargo, mediante métodos conocidos *per se*.

Las reacciones se realizan preferiblemente en un solvente inerte.

Son ejemplos de solventes inertes adecuados hidrocarburos, como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorometano, cloroformo o DCM; alcoholes, como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, THF (THF) o dioxano; éteres glicólicos, como éter monometílico o monoetilico de etilenglicol o éter dimetílico de etilenglicol (diglima); cetonas, como acetona o butanona; amidas, como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos, como acetonitrilo; sulfóxidos, como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos, como ácido fórmico o ácido acético; compuestos nitrogenados, como nitrometano o nitrobenzénico; ésteres, como EtOAc, o mezclas de dichos solventes.

Sales farmacéuticas y otras formas

Dichos compuestos de la presente invención pueden usarse en su forma final no salina. Por otro lado, la presente invención también se refiere al uso de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que pueden derivar de diversos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos mediante procedimientos conocidos en la técnica. Las formas salinas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I se preparan en su mayor parte mediante métodos convencionales. Si el compuesto de fórmula I contiene un centro ácido, como un grupo carboxilo, se puede formar una de sus sales adecuadas haciendo reaccionar el compuesto con una base adecuada para obtener la correspondiente sal de adición de base. Dichas bases son, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, como hidróxido de potasio e hidróxido sódico; hidróxidos de metales alcalinotérreos, como hidróxido de

magnesio e hidróxido de calcio; y diversas bases orgánicas como piperidina, dietanolamina y N-metil-glucamina (meglumina), benzatina, colina, dietanolamina, etilendiamina, benetamina, dietilamina, piperazina, lisina, L-arginina, amoníaco, trietanolamina, betaína, etanolamina, morfolina y trometamina. En el caso de determinados compuestos de fórmula I, que contienen un centro básico, se pueden formar sales de adición de ácido tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, haluros de hidrógeno, como cloruro de hidrógeno o bromuro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sus sales correspondientes, como sulfato, nitrato o fosfato y similares, y sulfonatos de alquilo y monoarilo, como metanosulfonato, etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, y otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes, como carbonato, acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Por consiguiente, entre las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I se incluyen las siguientes: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfato, bromuro, alcanforato, alcanforsulfonato, caprato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclamato, cinamato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formato, glicolato, fumarato, galacturato (a partir de ácido místico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etano-sulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrógeno-fosfato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, aunque esto no representa una limitación. Ambos tipos de sales pueden obtenerse o interconvertirse preferiblemente usando técnicas de resina de intercambio iónico.

Además, entre las sales de bases de los compuestos de la presente invención se incluyen las sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro(III), hierro(II), litio, magnesio, manganeso(III), manganeso(II), potasio, sodio y cinc, aunque esto no pretende representar una limitación. De las sales mencionadas anteriormente, se da preferencia a las de amonio, a las sales de metales alcalinos sodio y potasio y a las sales de metales alcalinotérreos calcio y magnesio. Las sales de los compuestos de fórmula I que derivan de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, también incluyen aminas naturales sustituidas, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibencil-etilendiamina (benzatina), dicitclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietil-amino-etanol, 2-dimetil-amino-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etil-piperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina (N-metil-D-glucamina), morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris(hidroximetil)-metilamina (trometamina), aunque esto no pretende representar una limitación.

Los compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos que contiene N₂ pueden cuaternizarse usando agentes como haluros de alquilo (C1-C4), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y terc-butilo; sulfatos de dialquilo (C1-C4), por ejemplo, sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; haluros de alquilo (C10-C18), por ejemplo, cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; y haluros de aril-alquilo (C1-C4), por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Tanto los compuestos hidrosolubles como los liposolubles de fórmula I pueden prepararse usando estas sales.

Entre las sales farmacéuticas mencionadas anteriormente preferidas se incluyen acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato sódico, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, aunque esto no pretende representar una limitación.

Las sales de adición de ácido de compuestos básicos de la presente invención se preparan poniendo la forma de base libre en contacto con una cantidad suficiente del ácido deseado, provocando la formación de la sal de manera convencional. La base libre puede regenerarse poniendo la forma de sal en contacto con una base y aislando la base libre de manera convencional. Las formas de base libre difieren en cierto modo de sus formas de sal correspondientes con respecto a determinadas propiedades físicas, como la solubilidad en solventes polares; sin embargo, para los fines de la invención, las sales se corresponden por lo demás con sus respectivas formas de base libre.

Como se ha mencionado, las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I se forman con metales o aminas, como metales alcalinos y metales alcalinotérreos o aminas orgánicas. Los metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Las aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibencil-etilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

Las sales de adición de base de compuestos ácidos de la presente invención se preparan poniendo la forma de ácido libre en contacto con una cantidad suficiente de la base deseada, lo que provoca la formación de la sal de manera convencional. El ácido libre puede regenerarse poniendo la forma de sal en contacto con un ácido y aislando el ácido libre de manera convencional. Las formas de ácido libre difieren en cierto modo de sus formas de sal correspondientes con respecto a determinadas propiedades físicas, como la solubilidad en solventes polares;

sin embargo, para los fines de la invención, las sales se corresponden por lo demás con sus respectivas formas de ácido libre.

Si un compuesto de la presente invención contiene más de un grupo que es capaz de formar sales farmacéuticamente aceptables de este tipo, la fórmula I abarca también sales múltiples. Entre las formas de sales múltiples típicas se incluyen, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclorhidrato, aunque esto no pretende representar una limitación.

Con respecto a lo indicado anteriormente, puede observarse que el término «sal farmacéuticamente aceptable» en el presente contexto se entiende como un principio activo que comprende un compuesto de fórmula I en forma de una de sus sales, en particular si esta forma de sal aporta propiedades farmacocinéticas mejoradas al principio activo en comparación con la forma libre del principio activo o cualquier otra forma de sal del principio activo utilizado anteriormente. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del principio activo también puede proporcionar este principio activo por primera vez con una propiedad farmacodinámica deseada que no tenía antes y puede incluso tener una influencia positiva sobre la farmacocinética de este principio activo con respecto a su eficacia terapéutica en el organismo.

Debido a su estructura molecular, los compuestos de la presente invención pueden ser quirales y, por consiguiente, pueden aparecer en diversas formas enantioméricas. Por tanto, pueden existir en forma racémica u ópticamente activa.

Puesto que la actividad farmacéutica de los racematos o estereoisómeros de los compuestos según la invención puede diferir, sería deseable usar los enantiómeros. En estos casos, el producto final, o incluso los productos intermedios, pueden separarse en compuestos enantioméricos por medios químicos o físicos conocidos por el experto en la materia o incluso emplearse como tal en la síntesis.

En el caso de aminas racémicas, los diastereómeros se forman a partir de la mezcla mediante reacción con un agente de resolución ópticamente activo. Son ejemplos de agentes de resolución adecuados los ácidos ópticamente activos, como las formas R y S del ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, ácidos amino N-protegidos adecuados (por ejemplo, N-benzoilprolina o N-bencenosulfonilprolina) o los diversos ácidos alcanforsulfónicos ópticamente activos. También resulta ventajosa la resolución cromatográfica de enantiómeros con la ayuda de un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de celulosa u otros derivados de hidratos de carbono o polímeros de metacrilato quiralmente derivatizados inmovilizados en gel de sílice). Los eluyentes adecuados para este objetivo son mezclas de solventes acuosos o alcohólicos, como por ejemplo, hexano/isopropanol/acetronitrilo, por ejemplo en una proporción 82:15:3.

La invención además se refiere al uso de compuestos de la presente invención, en combinación con al menos un principio activo adicional de medicamento, preferiblemente medicamentos utilizados en el tratamiento de la esclerosis múltiple como cladribina u otro coagente, como interferón, por ejemplo, interferones pegilados o no pegilados, preferiblemente interferón beta y/o con compuestos que mejoran la función vascular. Estos medicamentos adicionales, como el interferón beta, pueden administrarse de forma concomitante o secuencial, por ejemplo, a través de las vías subcutánea, intramuscular u oral.

Estas composiciones pueden usarse como medicamentos en los campos de la medicina y la veterinaria.

Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis, que comprenden una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Dicha unidad puede comprender, por ejemplo, de 0,5 mg a 1 g, preferiblemente de 1 mg a 700 mg, en especial preferiblemente de 5 mg a 100 mg, de un compuesto según la invención, dependiendo de la enfermedad tratada, las formulaciones del método se pueden administrar en forma de unidades de dosis que comprendan una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Las formulaciones de unidad de dosis preferidas son aquellas que comprenden una dosis, o parte de la dosis, diaria como se indica anteriormente, o una fracción correspondiente de la misma de un principio activo. Además, las formulaciones farmacéuticas de este tipo pueden prepararse usando un proceso, que generalmente es conocido en la técnica farmacéutica.

Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para su administración mediante cualquier método adecuado deseado, por ejemplo, mediante métodos orales (incluyendo bucal o sublingual), rectales, nasales, tópicos (incluyendo bucal, sublingual o transdérmico), vaginales o parenterales (incluyendo subcutáneo, intramuscular, intravenoso o intradérmico). Estas formulaciones pueden prepararse usando todos los procesos conocidos en la técnica farmacéutica mediante, por ejemplo, combinación del principio activo con el excipiente (o excipientes) o el adyuvante (o adyuvantes).

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral pueden administrarse como unidades independientes como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en

líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o alimentos en forma de espuma; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

Por tanto, por ejemplo, en el caso de administración oral en forma de comprimido o cápsula, el principio activo puede combinarse con un excipiente inerte, oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, como por ejemplo, etanol, glicerol, agua y similar. Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico triturado de forma similar, como por ejemplo, un hidrato de carbono comestible, como por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presentes un agente aromatizante, un conservante, un dispersante y un colorante.

Las capsulas se producen preparando una mezcla en polvo como se describe anteriormente y rellenando el envoltorio de gelatina conformado con la mezcla. Pueden añadirse a la mezcla en polvo agentes deslizantes y lubricantes, como por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida antes de la operación de llenado. Del mismo modo, puede añadirse un agente desintegrante o solubilizante, como por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato sódico, para mejorar la disponibilidad del medicamento después de que se haya tomado la cápsula.

Además, si se desea o es necesario, pueden incorporarse también a la mezcla agentes aglutinantes, lubricantes y desintegrantes adecuados, así como colorantes. Entre los aglutinantes idóneos se incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, como por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes a base de maíz, caucho natural y sintético, como por ejemplo, de acacia, tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Entre los agentes lubricantes utilizados en estas formas de dosis se incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Entre los agentes desintegrantes se incluyen, sin restricciones, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o prensando en seco la mezcla, añadiendo un lubricante y un desintegrante y prensando la mezcla completa para obtener los comprimidos. Se prepara una mezcla en polvo mezclando el compuesto triturado de forma adecuada con un diluyente o una base, como se describe anteriormente, y opcionalmente con un aglutinante como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de disolución, como por ejemplo, parafina, un acelerador de la absorción, como por ejemplo, una sal cuaternaria, y/o un absorbente, como por ejemplo, bentonita, caolina o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede granularse humedeciéndola con un aglutinante, como por ejemplo, sirope, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de celulosa o materiales poliméricos y haciéndola pasar a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla en polvo puede hacerse pasar a través de una máquina de comprimidos, dando lugar a trozos de forma no uniforme que se rompen para formar los gránulos. Los gránulos pueden lubricarse mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral para evitar que se peguen a los moldes de vaciado de comprimidos. La mezcla con lubricante se prensa a continuación para obtener los comprimidos. Los principios activos pueden también combinarse con un excipiente inerte de flujo libre y, a continuación, prensarse directamente para obtener los comprimidos sin realizar las etapas de granulación o prensado en seco. Puede haber una capa protectora transparente u opaca compuesta por una capa de sellado de laca shellac, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. Pueden añadirse colorantes a estos recubrimientos para diferenciar entre distintas unidades de dosis.

Pueden prepararse líquidos orales, como por ejemplo, soluciones, siropes y elixires, en forma de unidades de dosis, de modo que una cantidad determinada comprenda una cantidad preespecificada de los compuestos. Los siropes pueden prepararse disolviendo los compuestos en una solución acuosa con un aromatizante adecuado, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcoholico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse mediante dispersión de los compuestos en un vehículo no tóxico. Pueden, así mismo, añadirse solubilizantes y emulsionantes, como por ejemplo, alcoholes de isostearilo etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos aromatizantes, como por ejemplo, aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina, u otros aromatizantes artificiales y similares.

Las formulaciones de unidad de dosis para administración oral pueden, si se desea, encapsularse en microcápsulas. La formulación también puede prepararse de manera que se prolongue o retrase la liberación, por ejemplo, recubriendo o incluyendo el material particulado en polímeros, cera y similares.

Los compuestos de la presente invención y sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos y los demás principios activos pueden también administrarse en forma de sistemas de administración de liposomas, como por ejemplo, vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de varios fosfolípidos como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la presente invención y las sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos y los demás principios activos también pueden administrarse usando anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que están acopladas las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden

- acoplarse con polímeros solubles como vehículos que dirigen el medicamento. Estos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropil-metacrilamidofenol, polihidroxietilaspirtamidofenol u óxido de polietileno-polilisina, sustituidos por radicales palmítico. Los compuestos pueden además estar acoplados con una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para conseguir la liberación controlada de un medicamento, por ejemplo ácido poliláctico, poliépsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros de hidrogeles entrecruzados o de bloque anfipáticos.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica pueden administrarse como yesos independientes para un contacto próximo y extenso con la epidermis del receptor. Por tanto, por ejemplo, el principio activo puede administrarse a partir del yeso mediante iontoforesis, como se describe en términos generales en *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).
- Los compuestos farmacéuticos adaptados para la administración tópica pueden formularse como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizadores, aerosoles o aceites.
- Para el tratamiento de los ojos u otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como una pomada o crema tópica. En el caso de la formulación para obtener una pomada, el principio activo puede emplearse con una base de crema parafínica o miscible con agua. Alternativamente, el principio activo puede formularse para obtener una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.
- Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en los ojos se incluyen colirios, en los que el principio activo se disuelve o resuspende en un vehículo adecuado, en particular, un solvente acuoso.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en la boca abarcan pastillas para chupar, pastillas y colutorios.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal pueden administrarse en forma de supositorios o enemas.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal en las que la sustancia vehículo es un sólido comprenden un polvo grueso con un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20 a 500 micrómetros, que se administra de manera que se aspira, es decir, mediante inhalación rápida a través de las fosas nasales a partir de un recipiente que contiene el polvo mantenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para su administración como aerosol nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia vehículo abarcan soluciones de principios activos en agua o aceite.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración mediante inhalación abarcan polvos o vaporizados finamente particulados, que pueden generarse mediante diversos tipos de dispensadores presurizados con aerosoles, nebulizadores o insufidores.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal pueden administrarse como formulaciones de óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o en aerosol.
- Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral se incluyen soluciones acuosas y no acuosas estériles para inyección que comprenden antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, mediante las cuales la formulación se hace isotónica con la sangre del receptor que se va a tratar; y suspensiones acuosas y no acuosas estériles, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes de dosis única o multidosis, por ejemplo, en ampollas y viales sellados, y conservarse liofilizadas, de modo que solo sea necesaria la adición del líquido vehículo estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de que sea necesario su uso.
- Las soluciones y suspensiones para inyección preparadas según la receta pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.
- Resulta evidente que, además de los constituyentes especialmente mencionados anteriormente, las formulaciones también pueden comprender otros agentes normales en la técnica con respecto al tipo de formulación en particular; por tanto, por ejemplo, las formulaciones que son adecuadas para la administración oral pueden comprender aromatizantes.
- Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención y del otro principio activo depende de varios factores, como por ejemplo, la edad y el peso del animal, la enfermedad precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y el método de administración, y la determina finalmente el médico o

veterinario responsable del tratamiento. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto generalmente está en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) al día y en particular, típicamente en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal al día. Por tanto, la cantidad real al día para un mamífero adulto que pesa 70 kg normalmente está entre 70 y 700 mg, donde esta cantidad puede administrarse como una dosis individual al día o normalmente en una serie de dosis divididas (como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) al día, de modo que la dosis total diaria sea la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato, o de un derivado fisiológicamente funcional del mismo puede determinarse como la fracción de la cantidad eficaz de compuesto *per se*.

La presente invención se refiere además a un método para tratar a un sujeto que padece un trastorno asociado con esfingosina-1-fosfato que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención. La presente invención preferiblemente se refiere a un método en el que el trastorno asociado con la esfingosina-1-fosfato-1 es un trastorno o afección autoinmune asociado con una respuesta inmunitaria hiperactiva.

La presente invención se refiere además a un método para tratar a un sujeto que padece una anomalía inmunorreguladora, que comprende la administración a dicho sujeto de un compuesto de fórmula I en una cantidad eficaz para tratar dicha anomalía inmunorreguladora. La presente invención se refiere preferiblemente a un método en el que la anomalía inmunorreguladora es una enfermedad autoinmune o una enfermedad inflamatoria crónica seleccionada entre el grupo compuesto por: esclerosis lateral amiotrófica (ELA), lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide crónica, diabetes mellitus de tipo I, enfermedad inflamatoria intestinal, cirrosis biliar, uveítis, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, penfigoide ampolloso, sarcoidosis, psoriasis, miositis autoinmune, granulomatosis de Wegener, ictiosis, oftalmopatía de Graves y asma. La presente invención además se refiere a un método en el que la anomalía inmunorreguladora es un rechazo de trasplante de médula ósea o de órgano, o una enfermedad de injerto contra huésped. La presente invención se refiere además a un método en el que la anomalía inmunorreguladora se selecciona entre el grupo compuesto por: trasplante de órganos o tejidos, enfermedades de injerto contra huésped causadas por trasplante, síndromes autoinmunes como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia gravis, diabetes de tipo I, uveítis, uveítis posterior, encefalomielitis alérgica, glomerulonefritis, enfermedades autoinmunes posinfecciosas como fiebre reumática y glomerulonefritis posinfecciosa, enfermedades cutáneas inflamatorias e hiperproliferativas, psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis eczematosa, dermatitis seborreica, liquen plano, pénfigo, penfigoide ampolloso, epidermólisis ampollosa, urticaria, angioedemas, vasculitis, eritema, eosinofilia cutánea, lupus eritematoso, acné, alopecia areata, queratoconjuntivitis, conjuntivitis primaveral, uveítis asociada a la enfermedad de Behcet, queratitis, queratitis herpética, queratocono, distrofia epitelial de la córnea, leucoma corneal, pénfigo ocular, úlcera de Mooren, escleritis, oftalmopatía de Graves, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, sarcoidosis, alergias al polen, enfermedad obstructiva de las vías respiratorias reversible, asma bronquial, asma alérgico, asma intrínseco, asma extrínseco, asma por polvo, asma crónico o inveterado, asma tardío e hipersensibilidad de las vías respiratorias, bronquitis, úlceras gástricas, daño vascular causado por enfermedades isquémicas y trombosis, enfermedades isquémicas intestinales, enfermedades inflamatorias intestinales, enterocolitis necrosante, lesiones intestinales asociadas a quemaduras térmicas, enfermedades celíacas, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, migrañas, rinitis, eccema, nefritis intersticial, síndrome de Goodpasture, síndrome urémico hemolítico, nefropatía diabética, miositis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Meniere, polineuritis, neuritis múltiple, mononeuritis, radiculopatía, hipertiroidismo, enfermedad de Basedow, aplasia eritrocitaria pura, anemia aplásica, anemia hipoplásica, púrpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica autoinmune, agranulocitosis, anemia perniciosa, anemia megaloblástica, aneritroplasia, osteoporosis, sarcoidosis, fibrosis pulmonar, neumonía intersticial idiopática, dermatomiositis, leucodermia vulgar, ictiosis vulgar, sensibilidad fotoalérgica, linfoma cutáneo de células T, leucemia linfocítica crónica, arterioesclerosis, ateroesclerosis, síndrome de aortitis, poliarteritis nodosa, miocardosis, escleroderma, granuloma de Wegener, síndrome de Sjogren, adiposis, fascitis eosinofílica, lesiones de la encía, periodontia, hueso alveolar y sustancia ósea dentaria, glomerulonefritis, alopecia de patrón masculino o alopecia senil previniendo la depilación o proporcionando germinación del pelo y/o favoreciendo la generación y el crecimiento del pelo, distrofia muscular, pioderma y síndrome de Sezary, enfermedad de Addison, lesión de órganos por isquemia-reperfusión que se produce tras su conservación, trasplante o enfermedad isquémica, choque endotóxico, colitis pseudomembranosa, colitis causada por fármaco o radiación, insuficiencia renal aguda isquémica, insuficiencia renal crónica, toxinosis causada por el oxígeno pulmonar o fármacos, cáncer de pulmón, enfisema pulmonar, catarata, siderosis, retinitis pigmentosa, degeneración macular senil, cicatrización del vítreo, quemadura de la córnea por álcalis, dermatitis eritema multiforme, dermatitis ampollosa por IgA lineal y dermatitis por cemento, gingivitis, periodontitis, septicemia, pancreatitis, enfermedades causadas por la contaminación ambiental, envejecimiento, carcinogénesis, metástasis de carcinoma e hipobaropatía, enfermedad causada por la liberación de histamina o leucotrieno-C₄, enfermedad de Behcet, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, resección hepática parcial, necrosis hepática aguda, necrosis causada por toxina, hepatitis vírica, shock, anorexia, hepatitis B, hepatitis no A/no B, cirrosis, cirrosis alcohólica, insuficiencia hepática, insuficiencia hepática fulminante, insuficiencia hepática de aparición tardía, insuficiencia hepática crónica reagudizada, aumento del efecto quimioterapéutico, infección por citomegalovirus, infección por HCMV, SIDA, cáncer, demencia senil, traumatismo e infección bacteriana crónica.

Los compuestos preferidos de la presente invención muestran una EC₅₀ en GTPγS para la unión al receptor S1P₁ de menos de aproximadamente 10 μM, preferiblemente menos de aproximadamente 5 μM, más preferiblemente menos de aproximadamente 1 μM e incluso más preferiblemente menos de aproximadamente 0,1 μM. Más preferiblemente, los compuestos de fórmula (I) muestran una EC₅₀ para la unión a S1P₁ de menos de 0,01 μM.

- 5 Los compuestos preferidos de la presente invención muestran selectividad por el receptor S1P₁ sobre el receptor S1P₃ en una magnitud de más de aproximadamente 20. Más preferiblemente, los compuestos de fórmula (I) son 50 veces más selectivos para S1P₁ que para S1P₃, más preferiblemente, 100 veces.

10 Los compuestos de la invención se han denominado según los estándares usados en el programa «ACD/Name Batch» de Advanced Chemistry Development Inc., ACD/Labs (versión 7.00) Versión del producto: 7.10, desarrollado: 15 de septiembre de 2003.

A continuación, la presente invención se ilustrará a modo de algunos ejemplos que no deben interpretarse como una limitación del alcance de la invención.

Ejemplos

15 Los compuestos de la presente invención se sintetizan según los protocolos descritos en la solicitud de patente PCT/EP2008/063180.

Los compuestos oxadiazol de la presente invención pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles mediante varias técnicas de síntesis, usando tanto protocolos químicos en fase de solución como en fase sólida o protocolos con fases en solución y sólida mezcladas. A continuación, en los ejemplos se describen ejemplos de rutas de síntesis.

20 Los materiales de partida disponibles en el mercado utilizados en la siguiente descripción experimental se obtuvieron de Aldrich o Fluka, siempre que no se indique lo contrario.

Los datos de HPLC, RMN y EM proporcionados en los ejemplos descritos a continuación se obtuvieron como sigue:

Datos de HPLC:

25 **Método A:** columnas de HPLC: columna Xbridge™ C8; 50 mm x 4,6 mm a un caudal de 2 ml/min; gradiente de 8 min desde TFA al 0,1 % en H₂O hasta TFA al 0,07 % en ACN.

Método B: columnas de HPLC: ATLANTIS C18; 75 x 4,6 mm 5U a un caudal de 1 ml/min; A-HCOOH al 0,1 %, B-ACN.

Método C: columnas de HPLC: C18 BDS; 50 x 4,6 mm, SC1307 a un caudal de 0,8 ml/min; A-TFA al 0,1 %, B-ACN: caudal: 0,8 ml/min.

30 **Método D:** columnas de HPLC: ATLANTIS C18; 75 x 4,6 mm 5U a un caudal de 0,8 ml/min; A-TFA al 0,1 %, B-ACN.

Método E: columnas de HPLC: ATLANTIS C18; 75 x 4,6 mm 5U a un caudal de 0,8 ml/min; A-NH₄OAC 10 mM, B-ACN.

35 **Método F:** columnas de HPLC: Phenomenex Luna 5μm C18 (2), 100 x 4,6 mm (más cartucho de protección) a un flujo de 2 ml/min; gradiente desde 3,5 min de 95:5 ([0,1 % (v/v) de ácido fórmico en H₂O]:[0,1 % (v/v) de ácido fórmico en MeCN]) hasta 5:95 % ([0,1 % (v/v) de ácido fórmico en H₂O]:[0,1 % (v/v) de ácido fórmico en MeCN]) después mantenido durante 2 minutos a 5:95 ([0,1 % (v/v) de ácido fórmico en H₂O]:[0,1 % (v/v) de ácido fórmico en MeCN]).

40 **Método G:** columnas de HPLC: Waters Xterra MS 5μm C18, 100 x 4,6 mm (más cartucho de protección) a un caudal de 2 ml/min; gradiente de 3,5 min desde 95:5 ([bicarbonato de amonio 10 mM en H₂O]:MeCN) hasta 5:95 ([bicarbonato de amonio 10 mM en H₂O]:MeCN) después mantenido durante 1,5 minutos a 5:95 ([bicarbonato de amonio 10 mM en H₂O]:MeCN).

45 **Método H:** columnas de HPLC: Waters Sunfire, 5 μm C18, 150 x 4,6 mm (más cartucho de protección) a un caudal de 1 ml/min; gradiente desde 30 min desde 95:5 ([0,1 % (v/v) de ácido fórmico en H₂O]:[0,1 % (v/v) de ácido fórmico en MeOH]) hasta 0,1 % (v/v) de ácido fórmico en MeOH, después mantenido durante 5 minutos al 0,1 % (v/v) de ácido fórmico en MeOH.

Método I: gradiente del método H aplicado a las columnas de HPLC: Supelco, Ascentis® Express C18 o Hichrom Halo C18, 2,7µm C18, 100 x 4,6 mm.

Método J: columnas de HPLC: Waters Xterra 5µm C18, 250 x 4,6 mm (más cartucho de protección) a un caudal de 1 ml/min; gradiente de 19,5 min desde 95:5 ([bicarbonato de amonio 10 mM en H₂O]:MeCN) hasta MeCN después
5 mantenido durante 4 minutos en MeCN.

Método K: columnas de HPLC: Waters Xterra 5µm C18, 150 x 4,6 mm (más cartucho de protección) a un caudal de 1 ml/min; gradiente de 22 min desde 95:5 ([bicarbonato de amonio 10 mM en H₂O]:MeOH) hasta MeOH después mantenido durante 4 minutos en MeOH.

Detección UV (máx. absor.) para todos los métodos.

Espectro de masas:

Método A: CL/EM Waters ZMD (ESI); CG/EM: GC Agilent 6890N & MS Agilent 5973.

Método B: UPLC/EM: Waters Acquity, columna Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm; 2,1 x 50 mm, condiciones: solvente A (acetato de amonio 10 mM en agua + ACN al 5 %), solvente B (ACN), gradiente B al 5 % a B al 100 % en 3 min, detección UV (PDA, 230-400 nm) y detección por EM (detector SQ, modos ESI positivo y negativo, voltaje de cono 30 V).
15

Datos de RMN ¹H:

Bruker DPX-300 MHz siempre que no se indique otra cosa.

Purificaciones por HPLC preparativa:

Las purificaciones por HPLC preparativa se realizaron con el sistema HPLC waters Prep LC 4000 equipado con columnas ®PrepMS C18 10m; 50 x 300 mm, salvo que se indique lo contrario. Todas las purificaciones por HPLC se realizaron con un gradiente de ACN/H₂O o ACN/H₂O/TFA (0,1 %).
20

Purificaciones por Autoprep dirigida a masa:

Las purificaciones de HPLC preparativas se realizaron con un Fractionlynx de autopurificación dirigido por masa de Waters equipado con una columna Sunfire Prep C18 OBD de 19 x 100 mm 5 m, salvo que se indique lo contrario. Todas las purificaciones por HPLC se realizaron con un gradiente de ACN/H₂O o ACN/H₂O/HCOOH (0,1 %).
25

La química de microondas se realizó en un reactor de microondas de modo simple Emrys™ Optimiser de Personal Chemistry.

Procedimientos generales:

Procedimiento 1: formación del resto amidoxima

A una solución de derivado nitrilo (1 eq) en EtOH (1-5 ml/mmol de derivado nitrilo) se añadió una solución acuosa de NH₂OH (5 eq) al 50 %. La mezcla resultante se agitó a una temperatura que oscilaba entre TA y 80 °C durante 1 a 72 horas. Cuando se observó precipitación del compuesto esperado, el precipitado se filtró y lavó con un solvente adecuado, como EtOH, iPrOH o agua, y, a continuación, se secó a presión reducida para obtener el derivado amidoxima esperado. En todos los demás casos, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con un solvente adecuado, como agua o iPrOH, hasta que se observó la precipitación del compuesto esperado. El precipitado se filtró y lavó con un solvente adecuado, como iPrOH o agua y, a continuación, se secó a presión reducida para obtener el derivado amidoxima esperado. Cuando no se produjo precipitación, la mezcla concentrada se disolvió en EtOAc y agua, se lavó la capa orgánica con agua (dos veces) y salmuera (dos veces), a continuación se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para obtener el derivado amidoxima esperado.
30
35

Procedimiento 2: formación del resto amidoxima

A una solución de derivado nitrilo (1 eq) en EtOH (1-5 ml/mmol de derivado nitrilo) se añadió NH₂OH.HCl (1,1 eq) y Et₃N (1,2 eq). La mezcla resultante se agitó a una temperatura que oscilaba entre TA y 80 °C durante 1 a 72 horas. En caso de precipitación del compuesto esperado, el precipitado se filtró y lavó con un solvente adecuado, como EtOH, iPrOH o agua, y, a continuación, se secó a presión reducida para obtener el derivado amidoxima esperado. En todos los demás casos, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con un solvente
40
45

adecuado, como agua o iPrOH, hasta su precipitación. El precipitado se filtró y lavó con un solvente adecuado, como iPrOH o agua y, a continuación, se secó a presión reducida para obtener el derivado amidoxima esperado. Cuando no se produjo precipitación, la mezcla concentrada se disolvió en EtOAc y agua, se lavó la capa orgánica con agua (dos veces) y salmuera (dos veces), a continuación se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío para obtener el derivado amidoxima esperado.

Procedimiento 3: formación del anillo oxadiazol

Se añadieron DIEA (2,0 a 2,2 eq) y HATU (1,0 a 1,1 eq) a una solución del derivado ácido carboxílico (1 eq) en DMF anhidro (4 ml/mmol del derivado ácido carboxílico) enfriado a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante un periodo de 5 a 30 minutos. A continuación, el derivado amidoxima (1,0 a 1,2 eq) se añadió neto o como solución de DMF. La mezcla resultante se agitó a 0 °C o a TA durante un periodo de 30 minutos a 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con un solvente adecuado, como Et_2O , MTBE o EtOAc y, a continuación, se lavó con agua y salmuera. Las capas acuosas se extrajeron una vez. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO_4 o Na_2SO_4) y los solventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se recogió bien con tolueno (6 ml/mmol de derivado ácido carboxílico) y piridina (2 ml/mmol de derivado ácido carboxílico) o bien con ACN (8,5 ml/mmol de derivado ácido carboxílico). La mezcla resultante se calentó a una temperatura de 80 °C a reflujo durante un periodo de 12 a 72 horas. La mezcla de reacción se diluyó con un solvente adecuado, como Et_2O , MTBE o EtOAc y, a continuación, se lavó con agua y salmuera. Las capas acuosas se extrajeron una vez. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO_4 o Na_2SO_4) y los solventes se evaporaron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida o precipitación permitió obtener el derivado de oxadiazol esperado.

Procedimiento 4: formación del anillo oxadiazol

Se añadieron DIEA (2,0 a 2,2 eq) y HATU (1,0 a 1,1 eq) a una solución del derivado ácido carboxílico (1 eq) en DMF anhidro (4 ml/mmol del derivado ácido carboxílico) enfriado a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante un periodo de 5 a 30 minutos. A continuación, el derivado amidoxima (1,0 a 1,2 eq) se añadió neto o como solución de DMF. La mezcla resultante se agitó a 0 °C o a TA durante un periodo de 30 minutos a 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con un solvente adecuado, como Et_2O , MTBE o EtOAc y, a continuación, se lavó con agua y salmuera. Las capas acuosas se extrajeron una vez. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO_4 o Na_2SO_4) y los solventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se recogió con ACN (8,5 ml/mmol de derivado ácido carboxílico). La mezcla resultante se calentó a 150 °C durante 30 minutos con radiación de MO. La mezcla de reacción se diluyó con un solvente adecuado, como Et_2O , MTBE o EtOAc y, a continuación, se lavó con agua y salmuera. Las capas acuosas se extrajeron una vez. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO_4 o Na_2SO_4) y los solventes se evaporaron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida o precipitación permitió obtener el derivado de oxadiazol esperado.

Procedimiento 5: formación del anillo oxadiazol

A una suspensión del derivado de ácido carboxílico (1 eq) en tolueno seco (3,5 ml/mmol de ácido carboxílico) a TA bajo atmósfera de N_2 se añadió cloruro de oxalilo (1,5 eq) y DMF (0,02 eq). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h y, a continuación, se concentró al vacío. A continuación se disolvió el cloruro de ácido resultante en tolueno seco (2,5 ml/mmol de ácido carboxílico) y se añadió gota a gota a TA bajo atmósfera de N_2 a una solución de derivado amidoxima (1 eq) en piridina (1,3 ml/mmol de amidoxima) y tolueno (1,3 ml/mmol de amidoxima). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h y, a continuación, se calentó a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se concentró al vacío. El aceite resultante se recogió en EtOAc, se lavó con agua, solución saturada de NaHCO_3 (dos veces), solución saturada de NaCl, a continuación se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida o precipitación permitió obtener el derivado de oxadiazol esperado.

Procedimiento 6: formación del anillo oxadiazol

Se añadieron NMM (3 a 5 eq) y cloroformato de isobutilo (1,0 a 1,1 eq) a una solución del derivado de ácido carboxílico (1,0 eq) en un solvente adecuado, como dioxano o acetato de isopropilo y se agitó a una temperatura comprendida entre 0 °C y la TA durante 10 minutos a unas horas. A continuación, el derivado amidoxima (1,0 a 1,2 eq) se añadió en una única porción y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura que oscilaba entre 0 °C y TA durante 20 min a unas horas y luego se calentó a una temperatura comprendida entre 80 °C y reflujo durante un periodo de 12 a 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con un solvente adecuado, como Et_2O , MTBE o EtOAc y, a continuación, se lavó con agua y salmuera. Las capas acuosas se extrajeron una vez. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO_4 o Na_2SO_4) y los solventes se evaporaron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida o precipitación permitió obtener el derivado de oxadiazol esperado.

Procedimiento 7: formación del anillo oxadiazol

En un recipiente de microondas se añadió el derivado ácido carboxílico (1 eq), el derivado amidoxima (1,1 eq), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,1 eq), THF (2,7 ml/mmol de ácido carboxílico) y CH₃CN (2,7 ml/mmol de ácido carboxílico). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas y, a continuación, se calentó a 150 °C durante 30 minutos con irradiación de microondas. La mezcla de reacción se pasó a través de SPE NH₂ y SPE SCX, se aclaró con ACN y los solventes se evaporaron. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida o precipitación permitió obtener el derivado de oxadiazol esperado.

Procedimiento 8: hidrólisis del éster de terc-butilo

Al derivado éster de terc-butilo (1 eq) se le añadió ácido clorhídrico en dioxano (4 N, 20-50 eq) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 a 24 horas. A continuación la solución se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó mediante precipitación a partir de un solvente como CH₃CN, DCM, MTBE o Et₂O para obtener el compuesto del título.

Procedimiento 9: hidrólisis de éster de metilo o etilo

Al derivado éster de metilo o etilo (1 eq) en una solución de MeOH o EtOH (5 ml/mmol de derivado éster) o MeOH/THF 1:1 o EtOH/THF 1:1 (5 ml/mmol de derivado éster) se le añadió hidróxido sódico (5 M, 5 eq) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora a 24 horas. La solución se evaporó hasta sequedad. El residuo se recogió con EtOAc y se lavó con una solución acuosa 1 N de HCl y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título.

Procedimiento 10: sustitución de bromuros de bencilo con aminas primarias y secundarias

A una solución de derivado bromobencilo (1 eq) en CH₃CN o DMF (1,5-3 ml/mmol de derivado bromobencilo) se añadió K₂CO₃ o NaHCO₃ (2-3 eq) y una amina primaria o secundaria (1,2 eq). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a TA o a 60 °C. El solvente se eliminó al vacío y la mezcla resultante se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con una solución saturada de NaCl, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida o recristalización permitió obtener el derivado bencilamina esperado.

Procedimiento 11: reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki

Una mezcla del bromuro de arilo (1 eq), ácido borónico o su derivado éster (1,2 a 2,0 eq), fluoruro de cesio (3 eq) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,01 a 0,05 eq) se preparó en dioxano (10 ml/g de bromuro de arilo) y agua (4 ml/g de bromuro de arilo) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se calentó a una temperatura comprendida entre 80 °C y reflujo durante un periodo de 1 a 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con MTBE (40 ml/g de bromuro de arilo) y se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se secó (MgSO₄ o Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida.

Procedimiento 12: cianación aromática

Una mezcla de haluro de arilo (1 eq), cianuro sódico (1,5 eq) y bromuro de tetrabutilamonio (1,5 eq) se disolvió en DMA (2 ml/mmol de haluro de arilo) y se calentó a 120 °C durante 1 a 3 horas con irradiación de microondas. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución saturada de NaCl, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida o recristalización permitió obtener el derivado de cianuro de arilo esperado.

Procedimiento 13: bromación bencílica

A una solución de derivado toluilo (1 eq) en CH₃CN (1,5 ml/mmol de derivado toluilo) se añadió N-bromosuccinimida (1,2 eq) y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (0,02 eq). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 1 a 48 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a TA, se añadió agua y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se recogió en DCM y se lavó con una solución acuosa al 10 % de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida o recristalización permitió obtener el derivado de bromuro de bencilo esperado.

Procedimiento 14: formación de amida

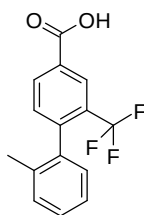
A una solución del derivado ácido carboxílico (1 eq) en DCM (40 ml/mmol) se añadió cloruro de oxalilo (3 eq) y DMF (0,04 eq) en DCM (10 ml) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 1 hora. La solución se evaporó hasta sequedad, el residuo se recogió en THF (10 ml) y después se añadió a una mezcla del derivado amina (1 eq) y DIEA (4 eq) en THF (8 ml/mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 a 24 horas, se filtró a través de una

columna de SPE-NH₂ y se aclaró con ACN. Tras la evaporación de los solventes, el producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida obteniéndose el compuesto del título.

Procedimiento 15: reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki

- 5 Se preparó una mezcla del bromuro de arilo (1 eq), ácido borónico o su derivado éster (1,2 a 2,0 eq.), fluoruro de cesio (3 eq), acetato de paladio (0,05 a 0,2 eq) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (0,1 a 0,4 eq) en dioxano (10 ml/g de bromuro de arilo) y agua (5 ml/g de bromuro de arilo) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se calentó a una temperatura comprendida entre 80 °C y reflujo durante un período de 1 a 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con MTBE (40 ml/g de bromuro de arilo) y se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se secó (MgSO₄ o Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida.

10 Compuesto intermedio 5: ácido 2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico



Etapa 1: 4-bromo-3-(trifluorometil)benzoato de metilo

- 15 A una suspensión de ácido 4-bromo-3-(trifluorometil)benzoico (Acceledev 000625; 15,0 g; 55,8 mmol) en MeOH (300 ml) a TA se añadió cloruro de tionilo (16,2 ml; 223,0 mmol) gota a gota durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo sin procesar se diluyó con EtOAc (500 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (200 ml), agua (200 ml) y salmuera (200 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color naranja (14,8 g; 94 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,26 (m, 1H), 8,14 (m, 2H), 3,93 (s, 3H). HPLC (método A), tR 4,71 min (pureza: 99,0 %).

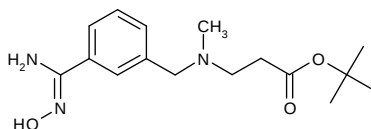
20 Etapa 2: 2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo

- 25 Se recogieron 4-bromo-3-(trifluorometil)benzoato de metilo (6,0 g; 21,2 mmol), ácido o-tolilborónico (3,17 g; 23,3 mmol), carbonato potásico (14,7 g; 106,0 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (2,45 g; 2,12 mmol) en tolueno (30 ml) y agua (30 ml) bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se filtró sobre un relleno de celite y se aclaró con tolueno (200 ml). El filtrado se concentró para obtener un aceite de color marrón que se recogió en EtOAc (200 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró obteniéndose el compuesto del título como un aceite de color marrón (6,4 g; cuantitativo). HPLC (método A), tR 5,33 min (pureza: 60 %).

Etapa 3: ácido 2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico

- 30 Se trató una solución de 2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo (5,0 g; 17,0 mmol) en EtOH (150 ml) a TA con una solución acuosa 5 N de hidróxido sódico (10,2 ml; 51 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró para obtener un sólido de color marrón que se recogió en agua (300 ml) y la fase acuosa se lavó dos veces con EtOAc. La capa acuosa se acidificó con una solución acuosa concentrada de HCl (pH=2), a continuación se concentró hasta su precipitación (la mitad del volumen). La suspensión se filtró para obtener el compuesto del título como un sólido de color beis. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,55 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,25 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,37-7,12 (m, 4H), 1,99 (s, 3H). CL/EM (método A): 278,9 (M-H)⁺. HPLC (método A), tR 4,57 min (pureza: 98,7 %).

Compuesto intermedio 16: 3-[(3-[amino(hidroxiimino)metil]bencil){(metil)amino]propanoato de terc-butilo



40 Etapa 1: 3-[(metilamino)metil]benzonitrilo

5 A una solución en agitación de metilamina (al 40 % en agua, 200 ml) bajo atmósfera de N₂, se añadió 3-(bromometil)benzonitrilo (10 g, 51 mmol) lentamente en porciones durante 10 minutos a 0 °C. Tras permanecer en agitación a TA durante 3 horas, la mezcla de reacción se extrajo con DCM. A continuación, la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, éter pet./EtOAc) para obtener el compuesto del título como un líquido de color amarillo pálido (6,1 g; 82 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,74 (s, 1H), 7,63-7,68 (m, 2H), 7,48-7,52 (m, 1H), 3,66 (s, 2H), 2,22 (s, 3H).

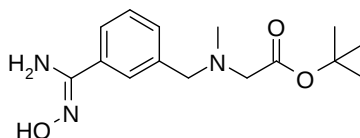
Etapa 2: 3-[(3-cianobencil)(metil)amino]propanoato de terc-butilo

10 A una solución en agitación de 3-[(metilamino)metil]benzonitrilo (6,1 g; 41,7 mmol) y bicarbonato sódico (7,0 g; 83,4 mmol) en ACN (70 ml) se añadió 3-bromo-propanoato de terc-butilo (7 ml; 41,7 mol) gota a gota. Tras permanecer en agitación a TA durante 12 horas, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, éter pet./EtOAc) para obtener el compuesto del título como un líquido de color amarillo pálido. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,70 (s, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,38 (s, 9H).

15 Etapa 3: 3-[(3-[amino(hidroxiimino)metil]bencil)(metil)amino]propanoato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 1 partiendo de 3-[(3-cianobencil)(metil)amino]propanoato de terc-butilo. Se obtuvo como un sólido gomoso de color blanco (4,50 g; 84 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,56 (s, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 5,74 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,37 (s, 9H). CL/EM (método B): 308,2 (M+H)⁺. HPLC (método B), t_R 5,18 min (pureza: 96,5 %).

20 Compuesto intermedio 21: [(3-[amino(hidroxiimino)metil]bencil)(metil)amino]acetato de terc-butilo



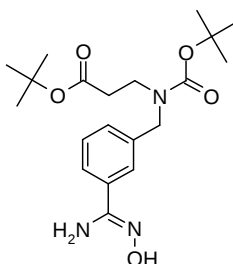
Etapa 1: [(3-cianobencil)(metil)amino]acetato de terc-butilo

25 A una solución en agitación de clorhidrato de éster terc-butílico de sarcosina (8,1 g; 44,9 mmol) y trietilamina (17 ml; 122,4 mmol) en ACN (100 ml) se añadió por partes 3-(bromometil)benzonitrilo (8,0 g; 40,8 mmol) durante un periodo de 10 minutos a 0 °C. Después de estar en agitación a TA durante 3 horas, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con DCM. A continuación, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título como un líquido de color verde pálido (9,0 g; 85 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,72 (2H, m), 7,64 (1H, m), 7,54 (1H, m), 3,66 (2H, s), 3,18 (2H, s), 2,22 (3H, s), 1,41 (9H, s).

30 Etapa 2: [(3-[amino(hidroxiimino)metil]bencil)(metil)amino]acetato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 1 partiendo de [(3-cianobencil)(metil)amino]acetato de terc-butilo. Se obtuvo como un polvo de color blanco (8,5 g; 84 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,57 (1H, s), 7,59 (1H, s), 7,53 (1H, m), 7,30 (2H, m), 5,75 (2H, s), 3,61 (2H, s), 3,15 (2H, s), 2,23 (3H, s), 1,41 (9H, s). CL/EM (método B): 294,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), t_R 3,31 min (pureza: 97,5 %).

35 Compuesto intermedio 22: N-{3-[amino(hidroxiimino)metil] bencil}-N-(terc-butoxicarbonil)-beta-alaninato de terc-butilo



Etapa 1: 3-[(3-cianobencil)amino]propanoato de terc-butilo

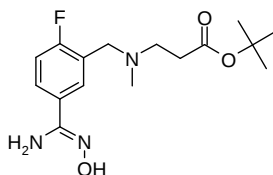
5 A una solución en agitación de clorhidrato del éster terc-butílico de β -alanina (7,1 g; 39,2 mmol) y trimetilamina (14,2 ml; 107 mmol) en acetonitrilo seco (100 ml) se añadió 3-(bromometil)benzonitrilo (7,0 g; 35,7 mmol) en porciones durante 10 min a 0 °C. Tras permanecer en agitación a TA durante 5 horas, la mezcla de reacción se lavó con agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron usando sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título como un líquido de color amarillo pálido. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7,75 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 3,71 (s, 2H), 2,64 (t, 2H), 2,32 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

Etapa 2: N-(terc-butoxicarbonil)-N-(3-cianobencil)-beta-alaninato de terc-butilo

10 A una solución de 3-[(3-cianobencil)amino]propanoato de *terc*-butilo (3,7 g; 14,2 mmol) en THF anhidro (100 ml) se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (3,1 g; 14,2 mmol). La mezcla resultante se calentó a 50°C durante 6 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título como un líquido de color amarillo pálido (5,0 g; 98 %). RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7,73 (t, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,31 (t, 2H), 2,40 (t, 2H), 1,36 (m, 18H).

15 Etapa 3: N-{3-[amino(hidroxiimino)metil]bencil}-N-(terc-butoxicarbonil)-beta-alaninato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 1, partiendo de N-(terc-butoxicarbonil)-N-(3-cianobencil)-beta-alaninato de *terc*-butilo (5,0 g; 13,8 mmol). Se aisló como un aceite de color amarillo pálido (5,1 g; 93 %). RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9,61 (s, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,19 (d, 1H), 5,78 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,33 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 1,33-1,42 (m, 18H). CL/EM (método B): 394,0 (M+H) $^+$. HPLC (método A), tR 3,47 min (pureza: 97,7 %). HPLC (método E), tR 3,71 min (pureza: 97,2 %).

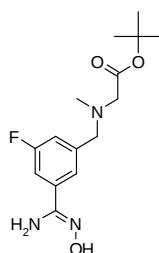
Compuesto intermedio 23: N-{5-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobencil}-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo

Etapa 1: N-(5-ciano-2-fluorobencil)-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo

25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 10 partiendo de 5-ciano-2-fluorobencilbromuro (1,5 g; 7,0 mmol) y N-metil-beta-alaninato de *terc*-butilo (1,3 g; 8,4 mmol, preparado como se describe en Biorg. Med. Chem. (11) **2003**, 3083-3099). Se aisló como un aceite de color amarillo pálido (1,9 g; 92 %). RMN ^1H (CDCl $_3$, 300 MHz) δ 7,79 (dd, J=6,7; 2,1 Hz, 1H), 7,57-7,52 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 3,57 (s, 2H), 2,74 (t, J=7,1 Hz, 2H), 2,43 (t, J=7,1 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,45 (s, 9H). CL/EM (método B): 293,2 (M+H) $^+$. HPLC (método A), tR 2,44 min (pureza: 86,4 %).

30 Etapa 2: N-{5-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobencil}-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 1 partiendo de N-(5-ciano-2-fluorobencil)-N-metil-beta-alaninato de *terc*-butilo (1,39 g; 4,75 mmol). Se aisló como un aceite incoloro (1,6 g; cuantitativo). RMN ^1H (CDCl $_3$, 300 MHz) δ 7,73 (dd, J=7,0; 2,3 Hz, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,03 (dd, J=9,5; 8,7 Hz, 1H), 5,11 (sa, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,69 (t, J=7,0 Hz, 2H), 2,45 (t, J=7,0 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,45 (s, 9H). CL/EM (método B): 324,3 (M-H) $^-$; 326,2 (M+H) $^+$.

Compuesto intermedio 24: N-{3-[amino(hidroxiimino)metil]-5-fluorobencil}-N-metilglicinato de terc-butilo

Etapa 1: 3-(bromometil)-5-fluorobenzonitrilo

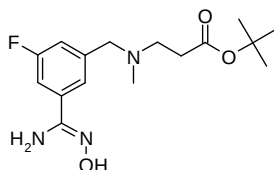
Se preparó una solución de 3-fluoro-5-metilbenzonitrilo (Hognda Trading Co) (100 g; 0,74 mol) en ACN (1 l) bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadieron N-bromosuccinimida (105 g; 0,59 mol) y AIBN (2,4 g; 0,014 mol) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó en DCM, se enfrió a 0 °C y se agitó durante 15 minutos. La succinimida precipitada se filtró y el filtrado se concentró para obtener el producto un aceite de color amarillo. El producto sin procesar se recogió sobre éter pet. (200 ml), se enfrió a -20 °C y se agitó durante 30 minutos. El precipitado se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,83 (m, 2H), 7,73 (m, 1H), 4,72 (s, 2H). HPLC (método A), tR 4,17 min (pureza: 99,4 %).

10 Etapa 2: N-(3-ciano-5-fluorobencil)-N-metilglicinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 10 partiendo de 3-(bromometil)-5-fluorobenzonitrilo y clorhidrato del éster terc-butílico de sarcosina. Se aisló como un aceite de color amarillo (3,5 g; 98 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,74 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 3,70 (sa, 2H), 3,22 (sa, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,42 (s, 9H). CL/EM (método B) 262,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 2,42 min (pureza: 93,3 %).

15 Etapa 3: N-{3-[amino(hidroxiimino)metil]-5-fluorobencil}-N-metilglicinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 2, partiendo de N-(3-ciano-5-fluorobencil)-N-metilglicinato de terc-butilo. Se aisló como un sólido de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,75 (sa, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 5,87 (sa, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,19 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,43 (s, 9H). CL/EM (método B): 311,9 (M+H)⁺, 310,0 (M-H). HPLC (método A), tR 1,89 min (pureza: 53 %).

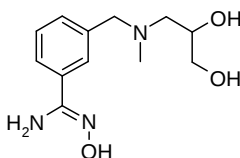
20 Compuesto intermedio 25: N-{3-[amino(hidroxiimino)metil]-5-fluorobencil}-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo

Etapa 1: N-(3-ciano-5-fluorobencil)-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 10 partiendo de 3-(bromometil)-5-fluorobenzonitrilo (etapa 1 del compuesto intermedio 24, 750 mg; 3,5 mmol) y N-metil-beta-alaninato de terc-butilo (670 mg; 4,2 mmol, preparado como se describe en Biorg. Med. Chem. (11) 2003, 3083-3099). Se aisló como un aceite de color amarillo pálido. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7,73 (ddd, J=8,6; 2,6; 1,4 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,56-7,45 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 2,60 (t, J=6,7 Hz, 2H), 2,38 (t, J=6,7 Hz, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,40 (s, 9H). CL/EM (método B): 293,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 2,61 min (pureza: 96,2 %).

Etapa 2: N-{3-[amino(hidroxiimino)metil]-5-fluorobencil}-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 2 partiendo de N-(3-ciano-5-fluorobencil)-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo (495 mg; 1,7 mmol). Se aisló como un aceite de color amarillo (524 mg; 95 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,73 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,38-7,28 (m, 1H), 7,11 (d, J=9,7 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,60 (t, J=6,9 Hz, 2H), 2,38 (t, J=6,9 Hz, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,39 (s, 9H). CL/EM (método B): 324,3 (M-H).

35 Compuesto intermedio 29: 3-[(2,3-dihidroxiopropil)(metil)amino]metil}-N'-hidroxibencenocarboximidamida

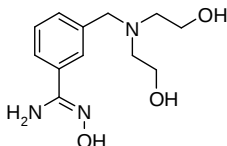
Etapa 1: 3-[(2,3-dihidroxiopropil)(metil)amino]metil}benzonitrilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 10 partiendo de 3-(bromometil)benzonitrilo y 3-(metilamino)-1,2-propanodiol. Se aisló como un aceite incoloro (920 mg; 82 %). CL/EM (método B): 221,1 (M+H)⁺.

Etapla 2: 3-[(2,3-dihidroxiopropil)(metil)amino]metil}-N'-hidroxibencenocarboximidamida

5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 1 partiendo de 3-[(2,3-dihidroxiopropil)(metil)amino]metil}benzonitrilo. Se aisló como un aceite incoloro. CL/EM (método B): 254,1 (M+H)⁺.

Compuesto intermedio 30: 3-[[bis(2-hidroxietil)amino]metil]-N'-hidroxibencenocarboximidamida



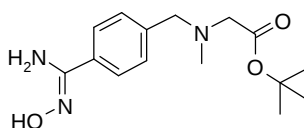
Etapla 1: 3-[[bis(2-hidroxietil)amino]metil}benzonitrilo

10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 10 partiendo de 3-(bromometil)benzonitrilo y dietanolamina. Se obtuvo como un aceite incoloro (820 mg; 73 %). CL/EM (método B): 219,1 (M-H)⁻; 221,1 (M+H)⁺.

Etapla 2: 3-[[bis(2-hidroxietil)amino]metil]-N'-hidroxibencenocarboximidamida

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 2 partiendo de 3-[[bis(2-hidroxietil)amino]metil}benzonitrilo. Se obtuvo como un aceite incoloro.

Compuesto intermedio 31: N-{4-[amino(hidroxiimino)metil]bencil}-N-metilglicinato de terc-butilo



15

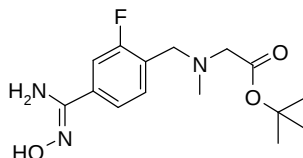
Etapla 1: N-(4-cianobencil)-N-metilglicinato de terc-butilo

20 Una mezcla de alfa-bromo-p-tolunitrilo (10,0 g; 51 mmol), clorhidrato del éster terc-butílico de sarcosina (10,2 g; 56 mmol) y carbonato de potasio (21,2 g; 153 mmol) en acetona (100 ml) se agitó a 60 °C durante toda la noche. La suspensión resultante se filtró y las sales se lavaron con acetona (2 x 150 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 ml), se secaron (MgSO₄) y los solventes se eliminaron a presión reducida para obtener el compuesto del título como un aceite de color amarillo sin purificación adicional (11,7 g; 88 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7,79 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,51 (d, J=8,4 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,20 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,42 (s, 9H). CL/EM (método B): 260,9 (M+H)⁺.

25 Etapla 2: N-{4-[amino(hidroxiimino)metil]bencil}-N-metilglicinato de terc-butilo

30 Se añadió una solución acuosa al 50 % de hidroxilamina (13,25 ml; 225 mmol) de una vez a una solución de N-(4-cianobencil)-N-metilglicinato de terc-butilo (11,70 g; 45 mmol) en EtOH (75 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. Los solventes se eliminaron a presión reducida para obtener un sólido de color blanco. El sólido se resuspendió en agua (200 ml) y se agitó durante 20 minutos, a continuación, se filtró, se lavó con agua y se secó para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco (12,54 g; 95 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,58 (s, 1H), 7,62 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,28 (d, J=8,3 Hz, 2H), 5,78 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,15 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,42 (s, 9H). CL/EM (método B): 294,0 (M+H)⁺.

Compuesto intermedio 32: N-{4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobencil}-N-metilglicinato de terc-butilo



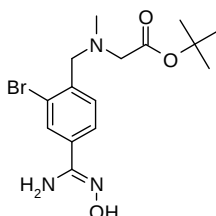
Etapa 1: N-(4-ciano-2-fluorobencil)-N-metilglicinato de terc-butilo

Una mezcla de bromuro de 4-ciano-2-fluorobencilo (250 g; 1,17 mol), clorhidrato del éster *terc*-butilico de sarcosina (212,2 g; 1,17 mol) y carbonato potásico (484 g; 3,50 mol) en acetona (2 l) se agitó durante 24 horas a 50 °C y 18 horas a TA. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se recogió con agua (1 l) y se extrajo en acetato de etilo (2 x 1 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 l), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título como un aceite de color marrón amarillento (325 g; cuantitativo). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7,82 (dd, J=9,9; 1,4 Hz, 1H), 7,70 (dd, J=7,9; 1,5 Hz, 1H), 7,64 (m, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,23 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,42 (s, 9H). CL/EM (método B): 279,2 (M+H)⁺.

Etapa 2: N-{4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobencil}-N-metilglicinato de terc-butilo

Se añadió una solución acuosa al 50 % de hidroxilamina (345 ml; 5,85 mol) gota a gota durante 10 minutos a una solución de N-(4-ciano-2-fluorobencil)-N-metilglicinato de terc-butilo (325 g; 1,17 mol) en EtOH (2,1 l). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 horas. Los solventes se concentraron al vacío y se añadió agua (2 l). La suspensión resultante se filtró, se lavó con agua (1 l) y se secó al vacío para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco (323 g; 89 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,74 (s, 1H), 7,51 (dd, J=8,0; 1,6 Hz, 1H), 7,45-7,36 (m, 2H), 5,87 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,17 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,42 (s, 9H). CL/EM (método B): 312,3 (M+H)⁺.

Compuesto intermedio 33: N-{4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-bromobencil}-N-metilglicinato de terc-butilo



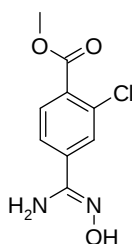
Etapa 1: N-(2-bromo-4-cianobencil)-N-metilglicinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 10 partiendo de bromuro de 2-bromo-4-cianobencil (Carbocor) y clorhidrato del éster *terc*-butilico de sarcosina. Se obtuvo como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,17 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,88 (dd, J=8,0; 1,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J=8,0 Hz, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,31 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,43 (s, 9H). CL/EM (método B): 338,9; 340,9 (M+H)⁺. HPLC (método A), t_R 3,10 min (pureza: 99,6 %).

Etapa 2: N-{4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-bromobencil}-N-metilglicinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 2, partiendo de N-(2-bromo-4-cianobencil)-N-metilglicinato de terc-butilo. Se aisló como un aceite incoloro (303 mg; 97%). RMN ¹H DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,74 (s, 1H), 7,87 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,67 (dd, J=8,0; 1,7 Hz, 1H), 7,47 (d, J=8,0 Hz, 1H), 5,88 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,26 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,43 (s, 9H). CL/EM (método B): 371,9; 373,9 (M+H)⁺. HPLC (método A), t_R 1,53 min (pureza: 98,6 %).

Compuesto intermedio 34: 4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-clorobenzoato de metilo



Etapa 1: 4-bromo-2-clorobenzoato de metilo

Se añadió cloruro de tionilo (1,23 ml; 17,0 mmol) gota a gota a una solución de ácido 4-bromo-2-clorobenzoico (Combi-Blocks CA-4187; 1,0 g; 4,25 mmol) en MeOH (20 ml) a 0 °C. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a TA hasta su finalización. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc

y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (871 mg, 82 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,72 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J=8,4$; 1,9 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H). HPLC (método A), tR 4,22 min (pureza: 98,5 %).

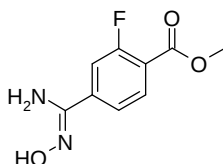
5 Etapa 2: 2-cloro-4-cianobenzoato de metilo

Se preparó una mezcla de trifenilfosfina unida a polímero (239 mg; 0,72 mmol) y acetato de paladio(II) (75 mg; 0,33 mmol) en DMF (12 ml) bajo atmósfera de nitrógeno y se agitó a TA durante 2 horas. Se añadieron cianuro de cinc (561 mg; 4,77 mmol) y 4-bromo-2-clorobenzoato de metilo (1,19 g; 4,77 mmol) y la mezcla resultante se calentó con irradiación de microondas a 140 °C durante 50 minutos. La mezcla de reacción se filtró y la resina se lavó con Et_2O (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 5 ml) y salmuera (10 ml), se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 8,23 (m, 1H), 7,96 (m, 2H), 3,90 (s, 3H). HPLC (método A), tR 3,39 min (pureza: 97,6 %).

Etapa 3: 4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-clorobenzoato de metilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento general 1 partiendo de 2-cloro-4-cianobenzoato de metilo. Se obtuvo como un sólido de color beige (631 mg, cuantitativo). RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 10,02 (sa, 1H), 7,84 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J=8,2$; 1,6 Hz, 1H), 6,03 (sa, 2H), 3,86 (s, 3H). CL/EM (método B): 227,2 (M-H) $^-$; 229,1 (M+H) $^+$. HPLC (método A), tR 1,44 min (pureza: 63,4 %).

Compuesto intermedio 35: 4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobenzoato de metilo



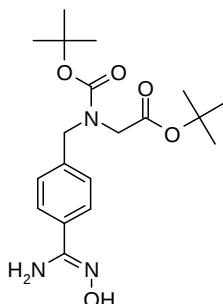
20 Etapa 1: 4-ciano-2-fluorobenzoato de metilo

Se añadieron cloruro de oxalilo (9,0 ml; 106,6 mmol) y DMF (0,5 ml) a una suspensión de ácido 4-ciano-2-fluorobenzoico (ABCR; 16 g; 96,9 mmol) en DCM anhidro (300 ml). La mezcla resultante se agitó a TA y, a continuación, se evaporó a presión reducida. El residuo se recogió con THF anhidro (150 ml) y se añadió gota a gota a una solución de metanol (50 ml) y trietilamina (25,8 ml; 193,8 mmol) a 4 °C. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa de HCl al 0,1 N (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa semisaturada de NaHCO_3 (200 ml) y agua (200 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (17,8 g, cuantitativo). HPLC (método A), tR 2,81 min (pureza: 93,9 %).

Etapa 2: 4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobenzoato de metilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento general 1 partiendo de 4-ciano-2-fluorobenzoato de metilo. Se obtuvo como un sólido de color blanco. RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 10,09 (s, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,70-7,62 (m, 2H), 6,05 (s, 2H), 3,89 (s, 3H). CL/EM (método B): 210,9 (M-H) $^-$; 212,9 (M+H) $^+$. HPLC (método A), tR 0,97 min (pureza: 100 %).

Compuesto intermedio 36: N-[4-[amino(hidroxiimino)metil]bencil]-N-(terc-butoxicarbonil)glicinato de terc-butilo



Etapa 1: N-(4-cianobencil)glicinato de terc-butilo

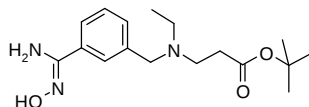
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 10 partiendo de bromuro de 4-cianobencilo y glicinato de terc-butilo. Se aisló como un aceite incoloro. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7,78 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,52 (d, J=8,3 Hz, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,19 (s, 2H), 2,60 (sa, 1H), 1,41 (s, 9H). HPLC (método A), t_R 2,17 min (pureza: 97,2 %).

Etapa 2: N-(terc-butoxicarbonil)-N-(4-cianobencil)glicinato de terc-butilo

Se preparó una mezcla de N-(4-cianobencil)glicinato de terc-butilo (1,1 g; 4,5 mmol), dicarbonato de di-terc-butilo (1,1 g; 4,9 mmol) y N-etildisopropilamina (1,1 ml; 6,7 mmol) en DCM (22 ml) y se agitó a TA durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (2x) y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y concentró para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro (1,2 g; 77 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7,84-7,78 (m, 2H), 7,48 (d, J=8,0 Hz, 2H), 4,50-4,45 (m, 2H), 3,93-3,83 (m, 2H), 1,41-1,29 (m, 18H). CL/EM (método B): 347,1 (M+H)⁺. HPLC (método A), t_R 5,10 min (pureza: 100,0 %).

Etapa 3: N-{4-[amino(hidroxiimino)metil]bencil}-N-(terc-butoxicarbonil)glicinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 2, partiendo de N-(terc-butoxicarbonil)-N-(4-cianobencil)glicinato de terc-butilo. Se obtuvo como un aceite incoloro (1,26 g; 97 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,59 (s, 1H), 7,65-7,60 (m, 2H), 7,26 (d, J=8,3 Hz, 2H), 5,77 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,84-3,75 (m, 2H), 1,41-1,34 (m, 18H). CL/EM (método B): 380,1 (M+H)⁺. HPLC (método A), t_R 3,31 min (pureza: 98,1 %).

Compuesto intermedio 37: N-{3-[amino(hidroxiimino)metil]bencil}-N-etil-beta-alaninato de terc-butilo

Etapa 1: 3-[(etilamino)metil]benzonitrilo

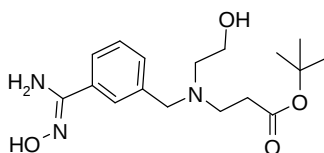
Se añadió 3-(bromometil)benzonitrilo (20,0 g; 0,1 mol) en porciones a una solución 2 M de etilamina en THF (150 ml) a 0 °C. Después de 5 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se recogió con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto del título como un líquido de color amarillo (12 g, 73 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,75 (s, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,50 (m, 1H), 3,71 (s, 2H), 2,46 (m, 2H), 0,99 (m, 3H).

Etapa 2: N-(3-cianobencil)-N-etil-beta-alaninato de terc-butilo

Una mezcla de 3-[(etilamino)metil]benzonitrilo (5 g, 31 mmol) y acrilato de terc-butilo (4,6 ml; 31 mmol) se calentó pura a 80 °C durante 12 horas. El material sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, éter pet/EtOAc) para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,69 (m, 2H), 7,62 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,50 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 2,64 (t, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,32 (t, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,93 (t, 3H).

Etapa 3: N-{3-[amino(hidroxiimino)metil]bencil}-N-etil-beta-alaninato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 2 partiendo de N-(3-cianobencil)-N-etil-beta-alaninato de terc-butilo. Se aisló como un aceite incoloro (5,2 g; 86 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,59 (1H, s), 7,59 (2H, m), 7,52 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,29 (d, J=5,8 Hz, 1H), 5,74 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,66 (t, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,32 (t, 2H), 1,38 (s, 9H), 0,95 (t, 3H). CL/EM (método A) 322,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), t_R 2,09 min (pureza: 97,2 %).

Compuesto intermedio 38: N-{3-[amino(hidroxiimino)metil]bencil}-N-(2-hidroxietil)-beta-alaninato de terc-butilo

Etapa 1: 3-[[2-hidroxietil]amino]metil]benzonitrilo

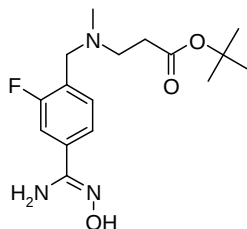
Se añadió 3-(bromometil)benzonitrilo (20,0 g; 0,125 mol) en porciones a una mezcla de etanolamina (11,4 g; 0,19 mol) y bicarbonato sódico (21,0 g; 0,25 mol) en ACN (200 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se recogió con agua y se extrajo con DCM (200 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color blanco (9,8 g; 54 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,76 (s, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,51 (m, 1H), 4,47 (sa, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,44 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 2,12 (sa, 1H).

Etapa 2: N-(3-cianobencil)-N-(2-hidroxietil)-beta-alaninato de terc-butilo

Se añadió acrilato de terc-butilo (3,56 ml; 29 mmol) a una solución de 3-[[2-hidroxietil]amino]metil]benzonitrilo (4,9 g; 28 mmol) en DMF anhidro (5 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se calentó a 80°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo en acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica separada se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título como un líquido incoloro. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,75 (s, 1H), 7,69 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,50 (m, 1H), 4,36 (t, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,43 (m, 2H), 2,69 (t, 2H), 2,47 (m, 2H), 2,34 (t, 2H), 1,38 (s, 9H).

Etapa 3: N-{3-[amino(hidroxiimino)metil]bencil}-N-(2-hidroxietil)-beta-alaninato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 2 partiendo de N-(3-cianobencil)-N-(2-hidroxietil)-beta-alaninato de terc-butilo. Se aisló como un aceite incoloro (4,0 g; 87 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,57 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,28 (d, 2H), 5,74 (s, 2H), 4,30 (t, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,41 (m, 2H), 2,70 (t, 2H), 2,47 (m, 2H), 2,34 (t, 2H), 1,37 (s, 9H). CL/EM (método A) 338,1 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 1,89 min (pureza: 98,2 %).

Compuesto intermedio 39: N-[4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobencil]-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo

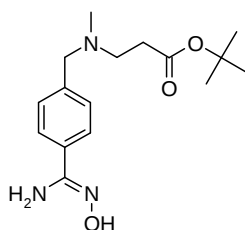
Etapa 1: N-(4-ciano-2-fluorobencil)-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 10 partiendo de bromuro de 4-ciano-2-fluorobencil (Fluorochem; 2,0 g; 9,3 mmol) y N-metil-beta-alaninato de terc-butilo (1,8 g; 11,2 mmol, preparado como se describe en Biorg. Med. Chem. (11) 2003, 3083-3099). Se aisló como un aceite de color amarillo (2,4 g; 87 %). RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,82 (dd, J=10,0; 1,6 Hz, 1H), 7,69 (dd, J=7,8; 1,6 Hz, 1H), 7,60 (m, 1H), 3,58 (s, 2H), 2,61 (t, J=6,9 Hz, 2H), 2,38 (t, J=6,9 Hz, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,38 (s, 9H). CL/EM (método B): 293,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 2,44 min (pureza: 88,5 %).

Etapa 2: N-[4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobencil]-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 2, partiendo de N-(4-ciano-2-fluorobencil)-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo (1,4 g; 4,8 mmol). Se obtuvo como un aceite de color amarillo (2,4 g; 90 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,74 (sa, 1H), 7,49 (dd, J=8,0; 1,6 Hz, 1H), 7,42 (dd, J=11,6; 1,6 Hz, 1H), 7,37 (m, 1H), 5,87 (sa, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,60 (t, J=7,0 Hz, 2H), 2,38 (t, J=7,0 Hz, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,38 (s, 9H). CL/EM (método B): 326,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 1,57 min (pureza: 95,0 %).

Compuesto intermedio 40: N-[4-[amino(hidroxiimino)metil]bencil]-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo



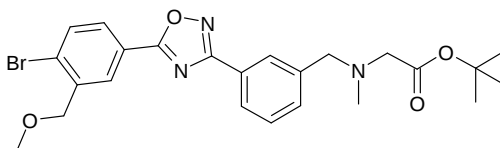
Etapla 1: N-(4-cianobencil)-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 10 partiendo de bromuro de 4-cianobencilo (1,5 g; 7,7 mmol) y N-metil-beta-alaninato de terc-butilo (1,5 g; 9,2 mmol, preparado como se describe en Biorg. Med. Chem. (11) 2003, 3083-3099). Se aisló como un aceite de color amarillo (1,9 g; 89 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7,78 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,49 (d, J=8,3 Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,60 (t, J=6,9 Hz, 2H), 2,38 (t, J=6,9 Hz, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,39 (s, 9H). CL/EM (método B): 275,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 2,40 min (pureza: 82,5 %).

Etapla 2: N-{4-[amino(hidroxiimino)metil]encil}-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 2 partiendo de N-(4-cianobencil)-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo (1,9 g; 6,8 mmol). Se aisló como un aceite de color amarillo (1,6 g; 77 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,57 (sa, 1H), 7,61 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,27 (d, J=8,2 Hz, 2H), 5,77 (s, 2H), 3,51-3,45 (m, 2H), 2,59 (t, J=7,0 Hz, 2H), 2,38 (t, J=7,0 Hz, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,40 (s, 9H). CL/EM (método B): 308,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 1,52 min (pureza: 82,3 %).

Compuesto intermedio 41: N-(3-{5-[4-bromo-3-(metoximetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}encil)-N-metilglicinato de terc-butilo



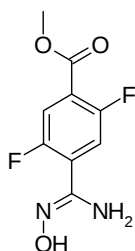
Etapla 1: ácido 4-bromo-3-(metoximetil)benzoico

A una solución de 4-bromo-3-(metoximetil)benzoato de metilo (etapa 2 del compuesto intermedio 1; 7,0 g; 27,0 mmol) en EtOH (210 ml) se añadió una solución acuosa 5 N de NaOH (16 ml; 80,0 mmol). La mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se concentró al vacío. El residuo se recogió con agua y se lavó con EtOAc. La capa acuosa se acidificó a continuación con una solución acuosa 1 N de HCl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo (5,81 g; 87 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) 13,19 (sa, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,77 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,40 (s, 3H). CL/EM (método B): 245,0 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 3,63 min (pureza: 97,4 %).

Etapla 2: N-(3-{5-[4-bromo-3-(metoximetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}encil)-N-metilglicinato de terc-butilo

Se añadió cloruro de oxalilo (7,8 ml; 91,8 mmol) y DMF (100 µl) a una solución de ácido 4-bromo-3-(metoximetil)benzoico (15,0 g; 61,2 mmol) en tolueno anhidro (225 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 2 horas y, a continuación, se concentró al vacío para obtener el derivado cloruro de acilo como un aceite de color amarillo. Este cloruro de acilo se recogió con tolueno anhidro (150 ml) y se añadió gota a gota en una solución del compuesto intermedio 21 (18,0 g; 61,2 mmol) en tolueno (75 ml) y piridina (75 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 2 horas y, a continuación, se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se recogió con EtOAc (400 ml) y se lavó con agua (150 ml), una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 150 ml) y salmuera (150 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para obtener un sólido de color amarillo que se lavó con MeOH para obtener el compuesto del título como un polvo de color beis. HPLC (método A), tR 4,8 min (pureza: 96,3 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,23 (s, 1H), 8,07-7,91 (m, 4H), 7,54 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,22 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).

Compuesto intermedio 42: 4-[amino(hidroxiimino)metil]-2,5-difluorobenzoato de metilo



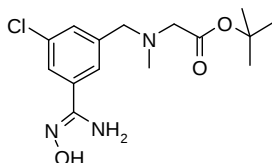
Etapa 1: 4-ciano-2,5-difluorobenzoato de metilo

Se disolvieron 2,4,5-trifluorobenzoato de metilo (DSL Chemical, 950 mg, 5 mmol), cianuro sódico (306 mg, 625 mmol) y bromuro de tetrabutylamino (2,01 g, 6,25 mmol) en DMF (10 ml) y la mezcla resultante se calentó durante toda la noche a 60 °C. Se añadió una cantidad adicional de cianuro sódico (306 mg; 6,25 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 24 horas más. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó varias veces con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc/hex) para obtener el compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7,77 (dd, J = 8,4; 5,5 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,9; 5,0 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H). CL/EM (método B): 463,2 (M-H)⁺; 465,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 3,63 min (pureza: 99,9 %).

Etapa 2: 4-[amino(hidroxiimino)metil]-2,5-difluorobenzoato de metilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento general 1 partiendo de 4-ciano-2,5-difluorobenzoato de metilo. Se obtuvo como un sólido de color blanco (304 mg; 98 %). CL/EM (método B): 229,0 (M-H)⁺; 231,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 1,08 min (pureza: 98,7 %).

15 Compuesto intermedio 43: N-{3-[amino(hidroxiimino)metil]-5-clorobencil}-N-metilglicinato de terc-butilo



Etapa 1: 3-(bromometil)-5-clorobenzonitrilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 13 partiendo de 3-cloro-5-metilbenzonitrilo (FluoroChem Ltd). Se aisló como un polvo de color amarillo. CL/EM (método B): 295,1 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,61 min (pureza: 96,8 %).

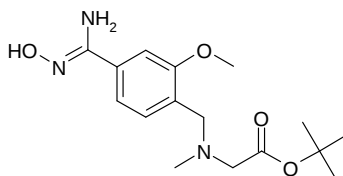
Etapa 2: N-(3-cloro-5-cianobencil)-N-metilglicinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 10 partiendo de 3-(bromometil)-5-clorobenzonitrilo y clorhidrato del éster terc-butílico de sarcosina. Se aisló como un aceite de color amarillo (570 mg; 78 %). CL/EM (método B): 295,1 (M+H)⁺.

25 Etapa 3: N-{3-[amino(hidroxiimino)metil]-5-clorobencil}-N-metilglicinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 2 partiendo de N-(3-cloro-5-cianobencil)-N-metilglicinato de terc-butilo. Se aisló como un aceite amarillento (550 mg; 88 %). CL/EM (método B): 326,2 (M-H)⁺.

Compuesto intermedio 44: N-[4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-metoxibencil]-N-metilglicinato de terc-butilo

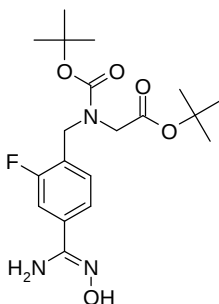


Etapa 1: N-(4-ciano-2-metoxibencil)-N-metilglicinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 10 partiendo de bromuro de 4-ciano-2-metoxibencilo (Carbocore) y clorhidrato del éster terc-butilico de sarcosina. Se aisló como un aceite incoloro. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7,53 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,45-7,40 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,20 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,42 (s, 9H). CL/EM (método B): 291,0 (M+H) $^+$. HPLC (método A), tR 2,52 min (pureza: 93,5 %).

Etapa 2: N-{4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-metoxibencil}-N-metilglicinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 2, partiendo de N-(4-ciano-2-metoxibencil)-N-metilglicinato de terc-butilo (1,0 g; 3,4 mmol). Se aisló como un aceite de color amarillo (860 mg; 77 %). RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9,58 (s, 1H), 7,31-7,23 (m, 3H), 5,81 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 3,14 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,42 (s, 9H). CL/EM (método B): 324,0 (M+H) $^+$. HPLC (método A), tR 1,49 min (pureza: 88,6 %).

Compuesto intermedio 45: N-{4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobencil}-N-(terc-butoxicarbonil)glicinato de terc-butilo

Etapa 1: N-(4-ciano-2-fluorobencil)glicinato de terc-butilo

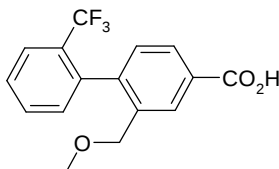
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 10 partiendo de bromuro de 4-ciano-2-fluorobencilo (Fluorochem) y glicinato de terc-butilo. Se aisló como un aceite de color amarillo (1,8 g; 74 %). RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7,82-7,77 (m, 1H), 7,71-7,63 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,22 (s, 2H), 2,58 (sa, 1H), 1,40 (s, 9H). CL/EM (método B): 265,0 (M+H) $^+$. HPLC (método A), tR 2,23 min (pureza: 98,0 %).

Etapa 2: N-(terc-butoxicarbonil)-N-(4-ciano-2-fluorobencil)glicinato de terc-butilo

A una solución de N-(4-ciano-2-fluorobencil)glicinato de terc-butilo (1,8 g; 6,8 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,6 g; 7,5 mmol) en DCM (36 ml) se añadió N-etildisopropilamina (1,7 ml; 10,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (2x) y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró para obtener el compuesto del título como un aceite amarillento (2,1 g; 85 %). RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7,84 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 4,52-4,48 (m, 2H), 3,95-3,87 (m, 2H), 1,48-1,31 (m, 18H). CL/EM (método B): 365,1 (M+H) $^+$. HPLC (método A), tR 5,20 min (pureza: 97,1 %).

Etapa 3: N-{4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobencil}-N-(terc-butoxicarbonil)glicinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 2, partiendo de N-(terc-butoxicarbonil)-N-(4-ciano-2-fluorobencil)glicinato de terc-butilo (2,1 g; 5,8 mmol). Se aisló como un aceite de color amarillo (1,7 g; 74 %). RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9,76 (s, 1H), 7,54-7,31 (m, 3H), 5,88 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,89-3,81 (m, 2H), 1,40-1,35 (m, 18H). CL/EM (método B): 396,2 (M-H) $^-$; 398,0 (M+H) $^+$. HPLC (método A), tR 3,39 min (pureza: 95,6 %).

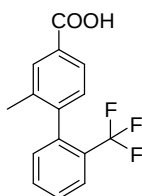
Compuesto intermedio 47: ácido 2-(metoximetil)-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico

Etapa 1: 2-(metoximetil)-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo

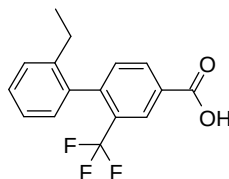
Se preparó una mezcla de 4-bromo-3-(metoximetil)benzoato de metilo (etapa 2 del compuesto intermedio 1; 8,0 g; 30,8 mmol), ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico (8,8 g; 46,3 mmol), fluoruro de cesio (14,0 g; 92,4 mmol), acetato de paladio (0,69 g; 3,1 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2,6-dimetoxibifenilo (3,16 g; 7,7 mmol) en una mezcla de dioxano (80 ml) y agua (80 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno y se calentó a 100 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc (200 ml) y después se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, éter pet./EtOAc), se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (8,0 g; 88 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,22 (1H, s), 7,99 (1H, d, J=6,5 Hz), 7,78 (1H, d, J=7,7 Hz), 7,57 (2H, m), 7,27 (2H, m), 4,19-4,10 (2H, m), 3,95 (3H, s), 3,26 (3H, s).

Etapa 2: ácido 2-(metoximetil)-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico

Se añadió hidróxido de litio monohidrato (2,29 g; 54,7 mmol) a una solución de 2-(metoximetil)-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo (8,0 g; 27,3 mmol) en THF (100 ml), MeOH (30 ml) y agua (30 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 12 h y, a continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío. La capa acuosa restante se acidificó con una solución acuosa concentrada de HCl y se extrajo con EtOAc. A continuación, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera y, después se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El sólido resultante se suspendió en Et₂O (30 ml), se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (6,2 g, 74 %). CL/EM (método B): 309,0 (M-H)⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 13,08 (1H, s), 8,06 (1H, s), 7,87 (2H, m), 7,73 (1H, m), 7,65 (1H, m), 7,35 (1H, d, J=7,5 Hz), 7,27 (1H, d, J=7,9 Hz), 4,11-4,03 (2H, m), 3,15 (3H, s).

Compuesto intermedio 50: ácido 2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico

Se preparó una mezcla de 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (20,0 g; 87,3 mmol), ácido 2-(trifluorometil)-bencenoborónico (24,9 g; 131,0 mmol), carbonato de potasio (24,1 g; 174,6 mmol) y dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)paladio (II) (64,5 mg; 0,09 mmol) en dioxano (200 ml) y agua (50 ml) bajo una atmósfera de N₂. La mezcla se calentó a 100 °C durante 3 horas. Se añadió una solución acuosa 5 N de NaOH (100 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante una hora más. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se filtró a través de un relleno de Celite, se concentró hasta 75 ml a presión reducida, se diluyó con agua (125 ml) y se lavó con MTBE (2 × 200 ml). La capa acuosa se acidificó con una solución acuosa 5 N de HCl (25 ml, pH ~1) y se extrajo con MTBE (2 × 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se filtraron a través de un relleno de Celite. La solución se concentró hasta 100 ml y, a continuación, se añadió heptano (200 ml). La mezcla se concentró hasta 100 ml. El precipitado se filtró y se lavó dos veces con heptano y posteriormente se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco (22,5 g; 92 %). HPLC (método A), t_R 4,4 min (pureza: 100 %). CL/EM (método B): 279,0 (M-H)⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,00 (s, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,80 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,34 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 2,02 (s, 3H).

Compuesto intermedio 51: ácido 2'-etil-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico

Etapa 1: 4-bromo-3-(trifluorometil)benzoato de metilo

A una suspensión de ácido 4-bromo-3-(trifluorometil)benzoico (APAC, Pharmaceuticals., 20 g; 74,35 mmol) en MeOH (400 ml) a 0 °C se añadió cloruro de tionilo (21,6 ml; 297 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 24 horas. El solvente se concentró al vacío y el residuo sin procesar se diluyó con EtOAc (250 ml). La

capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 (100 ml), agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo (19,13 g; 91 %). HPLC (método A), tR 5,12 min (pureza: 99,2 %).

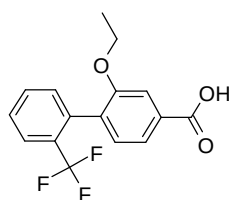
Etapas 2: 2'-etil-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo

- 5 Se preparó una mezcla de 4-bromo-3-(trifluorometil)benzoato de metilo (3,0 g; 10,6 mmol), ácido 2-etilfenilborónico (2,38 g; 15,9 mmol), fluoruro de cesio (4,83 g; 31,8 mmol), acetato de paladio (48 mg; 0,21 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (261 mg; 0,64 mmol) en dioxano (30 ml) y agua (15 ml) y, a continuación, se calentó a 90 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con MTBE (150 ml) y se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml). Las capas acuosas se extrajeron con MTBE (75 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se
10 secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, heptano/ EtOAc), se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro (3,05 g; 93 %). HPLC (método A), tR 5,6 min (pureza: 97,3 %).

Etapas 3: ácido 2'-etil-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico

- 15 Se añadió una solución acuosa 5 N de NaOH (3 ml, 15 mmol) a una solución de 2'-etil-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo (3,05 g; 9,89 mmol) en EtOH (30 ml) y la mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se recogió con agua (50 ml) y una solución acuosa 5 N de HCl (5 ml) y, a continuación, se extrajo con MTBE (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (50 ml), se combinaron, se secaron (MgSO_4) y el solvente se eliminó a presión reducida para obtener el
20 compuesto del título como un polvo de color blanco (2,71 g; 93 %). HPLC (método A), tR 4,8 min (pureza: 97,3 %). CL/EM (método B): 293,1 (M-H)⁻. RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 13,54 (s, 1H), 8,29 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,22 (dd, J=7,9; 1,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,42-7,32 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,10 (d, J=7,5 Hz, 1H), 2,39-2,13 (m, 2H), 1,00 (t, J=7,6 Hz, 3H).

Compuesto intermedio 52: ácido 2-etoxi-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico



25 Etapas 1: 2-hidroxi-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo

- Se preparó una mezcla de 4-bromo-3-hidroxibenzoato de metilo (Combi-Blocks CA-4189, 4,00 g; 17,3 mmol), ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico (3,95 g; 20,8 mmol), fluoruro de cesio (7,90 g; 52 mmol), acetato de paladio(II) (78 mg; 0,35 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (426 g; 1,05 mmol) en dioxano (40 ml) y agua (20 ml) bajo
30 atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se calentó a 90 °C. Transcurridos 90 minutos, se añadieron cantidades adicionales de ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico (1,90 g; 10 mmol), acetato de paladio(II) (78 mg; 0,35 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (426 mg; 1,05 mmol). Transcurridos 45 minutos más, se añadieron cantidades adicionales de ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico (2,7 g; 14,2 mmol), acetato de paladio(II) (78 mg; 0,35 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (426 mg; 1,05 mmol). Después de 15 horas, la mezcla de
35 reacción se enfrió a TA, se diluyó con MTBE (200 ml) y, a continuación, se lavó con agua (30 ml) y salmuera (50 ml). Las capas acuosas se extrajeron con MTBE (100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a presión reducida. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc /heptano), se obtuvo el compuesto del título como un aceite de color amarillo (5,03 g con 12 % v/v de DCM). HPLC (método A), tR 3,6 min (pureza: 98,8 %). CL/EM (método B): 297,0 (M+H)⁺. 295,0 (M-H)⁻.

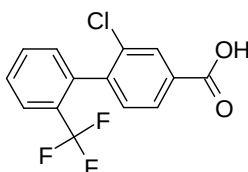
Etapas 2: 2-etoxi-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo

- 40 Se preparó una mezcla de 2-hidroxi-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo (5,03 g), carbonato de potasio anhidro (7,05 g; 51 mmol) and bromoetano (6,35 ml; 85 mmol) en ACN anhidro (75 ml) y se calentó a 50 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se filtró y se concentró a presión reducida. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc /heptano), se obtuvo el compuesto del título como un aceite
45 incoloro (4,45 g; 79 % en dos etapas). HPLC (método A), tR 5,3 min (pureza: 99,0 %). CL/EM (método B): 325,0 (M+H)⁺.

Etapas 3: ácido 2-etoxi-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico

- Se añadió una solución acuosa 5 N de NaOH (4,1 ml; 20,5 mmol) a una solución de 2-etoxi-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo (4,45 g; 13,7 mmol) en EtOH (45 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 30 minutos y, a continuación, se concentró a presión reducida. El residuo se recogió con agua (50 ml) y una solución acuosa 5 N de HCl (7 ml) y, a continuación, se extrajo con MTBE (2 × 100 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener un aceite incoloro. Tras la precipitación con pentano, se obtuvo el compuesto del título como un polvo de color blanco. HPLC (método A), t_R 4,3 min (pureza: 99,7 %). CL/EM (método B): M⁺(ESI): 309,0.

Compuesto intermedio 54: ácido 2-cloro-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico



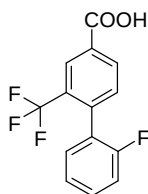
10 Etapa 1: 2-cloro-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo

- Se preparó una mezcla de 4-boro-3-clorobenzoato de metilo (Combi-Blocks BB-3530, 1,5 g; 7,0 mmol), 2-bromobenzotrifluoruro (1,9 g; 8,4 mmol), fluoruro de cesio (3,2 g; 21,0 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (98 mg; 0,14 mmol) en dioxano (15 ml) y agua (7,5 ml) bajo atmósfera de nitrógeno y, a continuación, se calentó a 90 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con MTBE (30 ml) y se lavó con agua y salmuera. Las capas acuosas se extrajeron con MTBE (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. Tras dos purificaciones mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, heptano/DCM, a continuación heptano/EtOAc), se obtuvo el compuesto del título como un aceite de color amarillo. HPLC (método A), t_R 5,3 min (pureza: 99,7 %).

Etapa 2: ácido 2-cloro-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico

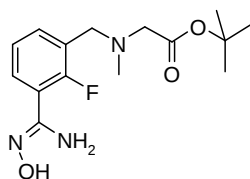
- 20 Se añadió una solución acuosa 5 N de NaOH (4 ml, 20 mmol) a una solución de 2-cloro-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo (1,07 g; 3,40 mmol) en MeOH (16 ml) y se agitó a TA durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se recogió con EtOAc y se lavó con una solución acuosa 1 N de HCl (3x) y salmuera y, a continuación, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco (950 mg; 93 %). HPLC (método A), t_R 4,9 min (pureza: 99,4 %). CL/EM (método B): 299,1 (M-H)⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,48 (s, 1H), 8,03 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,94 (dd, J=7,9; 1,6 Hz, 1H), 7,89 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,49 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,41 (d, J=7,4 Hz, 1H).

Compuesto intermedio 56: ácido 2'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico



- 30 Se preparó una mezcla de ácido 4-bromo-3-(trifluorometil)benzoico (15,0 g; 55,7 mmol), ácido 2-fluorofenilborónico (9,4 g; 66,9 mmol), fluoruro de cesio (25,4 g; 167 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (5,7 g; 13,9 mmol) y acetato de paladio(II) (1,25 g; 5,6 mmol) en dioxano (150 ml) y agua (150 ml) bajo una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se purgó con vacío durante 5 minutos y, a continuación, la mezcla de reacción se degaseó con N₂ a TA durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se filtró a través de un relleno de Celite. El filtrado se concentró al vacío para obtener un sólido de color amarillo. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, DCM con 1 % de AcOH), se obtuvo el compuesto del título como un polvo de color amarillo pálido. HPLC (método A), t_R 4,3 min (pureza: 99,9 %). CL/EM (método B): 283,0 (M-H)⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,60 (s, 1H), 8,31 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,25 (dd, J=8,0; 1,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,38-7,26 (m, 3H).

Compuesto intermedio 58: N-{2-fluoro-3-[(hidroxiamino)(imino)metil]bencil}-N-metilglicinato de terc-butilo



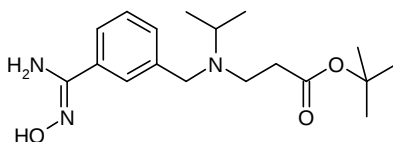
Etapa 1: 3-(bromometil)-2-fluorobenzonitrilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 13 partiendo de 2-fluoro-3-metilbenzonitrilo (Matrix Scientific). Se obtuvo como un sólido de color naranja. HPLC (método A), tR 3,72 (pureza: 99,3 %).

5 Etapa 2: N-[2-fluoro-3-[(hidroxiamino)(imino)metil]bencil]-N-metilglicinato de terc-butilo

N-(3-ciano-2-fluorobencil)-N-metilglicinato de terc-butilo se preparó siguiendo el procedimiento general 10 partiendo de 3-(bromometil)-2-fluorobenzonitrilo y clorhidrato del éster terc-butílico de sarcosina. Se aisló como un aceite (1,05 g; 88 %). Se sometió al procedimiento general 2, obteniéndose el compuesto del título como un aceite de color amarillo (1 g; 85 %). HPLC (método A), tR 1,09 (pureza: 92 %).

10 Compuesto intermedio 59: N-[3-[amino(hidroxiimino)metil]bencil]-N-isopropil-beta-alaninato de terc-butilo



Etapa 1: 3-[(isopropilamino)metil]benzonitrilo

15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 10 partiendo de 3-(bromometil)benzonitrilo e isopropilamina. Se aisló como un líquido de color amarillo (5,7 g; 92 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,73 (s, 1H), 7,67 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,63 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,49 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 2,75 (m, 1H), 0,83 (d, J= 8,8 Hz, 6H).

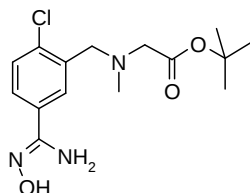
Etapa 2: N-(3-cianobencil)-N-isopropil-beta-alaninato de terc-butilo

20 Una mezcla de 3-[isopropilamino]metil]benzonitrilo (5,7 g; 32,7 mmol), acrilato de terc-butilo (4,78 ml; 32,7 mmol) y DBU (5,0 ml; 32,7 mmol) se calentó pura a 80 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. Tras la purificación mediante cromatografía (sílice, éter pet./EtOAc), se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,73 (s, 1H), 7,67 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,63 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,49 (t, J=7,7 Hz, 1H), 3,56 (s, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,62 (t, J=6,5 Hz, 2H), 2,25 (t, J=6,4 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,83 (d, J= 8,8 Hz, 6H).

Etapa 3: N-[3-[amino(hidroxiimino)metil]bencil]-N-isopropil-beta-alaninato de terc-butilo

25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 2 partiendo de N-(3-cianobencil)-N-isopropil-beta-alaninato de terc-butilo. Se obtuvo como un aceite incoloro (4,8 g; 90 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,56 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,50 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,34 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 5,73 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,62 (t, J=6,8 Hz, 2H), 2,27 (t, J=6,8 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H), 0,94 (d, J=6,6 Hz, 6H). CL/EM (método A): 336,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 2,19 min (pureza: 97,4 %).

30 Compuesto intermedio 60: N-[5-[amino(hidroxiimino)metil]-2-clorobencil]-N-metilglicinato de terc-butilo



Etapa 1: 3-(bromometil)-4-clorobenzonitrilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 13, partiendo de 4-cloro-3-metilbenzonitrilo (TransWorld Chemicals) y se aisló como un polvo de color amarillo pálido (1,8 g; 59 %). HPLC (método A), tR 4,05 (pureza: 97 %).

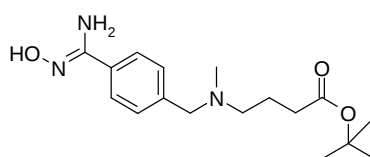
Etapa 2: N-(2-cloro-5-cianobencil)-N-metilglicinato de terc-butilo

- 5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 10 partiendo de 3-(bromometil)-4-clorobenzonitrilo y clorhidrato del éster terc-butílico de sarcosina. Se obtuvo como un aceite incoloro (1,9 g; 86 %). CL/EM (método B): 295,1 (M+H)⁺.

Etapa 3: N-[5-[amino(hidroxiimino)metil]-2-clorobencil]-N-metilglicinato de terc-butilo

- 10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 1 partiendo de N-(2-cloro-5-cianobencil)-N-metilglicinato de terc-butilo y se aisló como un aceite incoloro (1,55 g; 73 %). CL/EM (método B): 328,1 (M+H)⁺.

Compuesto intermedio 61: 4-[[4-[amino(hidroxiimino)metil]bencil](metil)amino]butanoato de terc-butilo



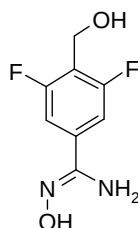
Etapa 1: 4-[(4-cianobencil)(metil)amino]butanoato de terc-butilo

- 15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 10 partiendo de bromuro de 4-cianobencilo y clorhidrato de 4-(metilamino)butanoato de terc-butilo (Watanabe). Se obtuvo como un aceite de color amarillo (586 mg; cuantitativo). CL/EM (método B): 289,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 3,02 (pureza: 91,8 %).

Etapa 2: 4-[[4-[amino(hidroxiimino)metil]bencil](metil)amino]butanoato de terc-butilo

- 20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 2 partiendo de 4-[(4-cianobencil)(metil)amino]butanoato de terc-butilo y se aisló como un polvo de color blanco (468 mg; 73 %). HPLC (método A), tR 2,1 (pureza: 98,7 %). CL/EM (método B): 322,2 (M+H)⁺.

Compuesto intermedio 64: 3,5-difluoro-N'-hidroxi-4-(hidroximetil)bencimidamida



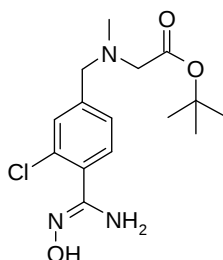
Etapa 1: 3,5-difluoro-4-(hidroximetil)benzonitrilo

- 25 Se preparó una mezcla de (4-bromo-2,6-difluorofenil)metanol (1,12 g; 5,0 mmol), Pd(PPh₃)₄ (323 mg; 0,28 mmol) y cianuro de cinc (587 mg; 5,0 mmol) en DMF (7 ml) bajo atmósfera de nitrógeno y se calentó a 90 °C durante 18 horas. La mezcla se diluyó con DCM y agua. La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y el solvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, iso-hexano/EtOAc) para obtener el compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,28-7,21 (2H, m), 4,83 (2H, d, J=6,7 Hz), 1,95 (1H, t, J=6,7 Hz).

- 30 Etapa 2: 3,5-difluoro-N'-hidroxi-4-(hidroximetil)bencimidamida

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 1 partiendo de 3,5-difluoro-4-(hidroximetil)benzonitrilo. Se obtuvo como un sólido blanquecino (512 mg, 84 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,95 (1H, s), 7,39 (2H, d, J=8,5 Hz), 6,00 (2H, sa), 5,30 (1H, t, J=5,6 Hz), 4,52 (2H, d, J=5,6 Hz).

Compuesto intermedio 65: 2-((3-cloro-4-(N'-hidroxicarbamimidoil)bencil)(metil)amino)acetato de terc-butilo



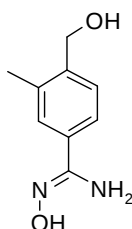
Etapla 1: 2-((4-ciano-3-clorobencil)(metil)amino)acetato de terc-butilo

Una solución de 4-metil-2-clorobenzonitrilo (1,51 g; 10 mmol), N-bromosuccinimida (2,14 g; 12,0 mmol) y AIBN (33 mg; 0,20 mmol) en ACN (40 ml) se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución acuosa saturada de Na_2CO_3 y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío. El residuo se trató con clorhidrato del éster terc-butílico de sarcosina (1,44 g; 7,92 mmol) y K_2CO_3 (2,74 g; 19,8 mmol) en ACN (10 ml). La mezcla se calentó a 100 °C durante 2 horas. El solvente se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de DCM y agua y luego se vertió a través de una frita hidrófoba. El solvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, *iso*-hexano/ Et_2O) para obtener el compuesto del título (1,95 g; cuantitativo). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,61 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,57 (1H, s), 7,36 (1H, m), 3,73 (2H, s), 3,21 (2H, s), 2,36 (3H, s), 1,48 (9H, s).

Etapla 2: 2-((3-cloro-4-(N'-hidroxicarbamimidoil)bencil)(metil)amino)acetato de terc-butilo

Se calentó a 80 °C durante 5 horas una solución de 2-((4-ciano-3-clorobencil)(metil)amino)acetato de terc-butilo (1,95 g; 6,60 mmol) e hidroxilamina acuosa al 50 % (2,02 ml) en etanol (10 ml). El solvente se evaporó al vacío. El residuo se repartió entre DCM y agua. La fase orgánica se vertió a través de una frita hidrófoba y se evaporó al vacío para obtener el compuesto del título (2,16 g; cuantitativo). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,48-7,42 (2 H, m), 7,28 (1H, m), 4,97 (2H, s), 3,69 (2H, s), 3,18 (2H, s), 2,37 (3H, s), 1,48 (9H, s).

Compuesto intermedio 66: N'-hidroxi-4-(hidroximetil)-3-metilbencimidamida



Etapla 1: (4-bromo-2-metilfenil)metanol

A una solución de ácido 4-bromo-2-metilbenzoico (1,0 g; 4,65 mmol) en Et_2O (15 ml) se añadió hidruro de aluminio y litio (370 mg; 10,23 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo en EtOAc (4 x 100 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, éter pet./EtOAc) para obtener el compuesto del título como una goma incolora (752 mg, 80 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,35-7,30 (2 H, m), 7,24 (1H, m), 4,65 (2H, s), 2,32 (3H, s).

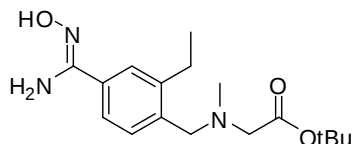
Etapla 2: 4-(hidroximetil)-3-metilbenzonitrilo

Se preparó una mezcla de (4-bromo-2-metilfenil)metanol (603 mg; 3,0 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (110 mg; 0,12 mmol), S-Phos (99 mg; 0,24 mmol) y cianuro de cinc (421 mg; 3,6 mmol) en una mezcla de DMF/agua (99:1; 5 ml) bajo atmósfera de nitrógeno y se calentó a 130 °C durante 30 minutos con irradiación de microondas. La suspensión se filtró a través de un relleno de Celite y la torta de filtración se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y el solvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, éter de petróleo/EtOAc) para obtener el compuesto del título. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,58-7,48 (2H, m), 7,44 (1H, s), 4,75 (2H, d, $J=5,5$ Hz), 2,33 (3 H, s), 1,85-1,78 (1 H, m).

Etapla 3: N'-hidroxi-4-(hidroximetil)-3-metilbencimidamida

La amidoxima se preparó siguiendo el procedimiento 1, aunque partiendo de 4-(hidroximetil)-3-metilbenzonitrilo. Se obtuvo como un sólido de color blanco (741 mg; 71 %). RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9,51 (1H, s), 7,46 (2H, m), 7,34 (1H, d, $J=7,7$ Hz), 5,72 (2H, s), 5,09 (1H, s), 4,50 (2H, s), 2,26 (3H, s).

Compuesto intermedio 67: N-{4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-etilbencil}-N-metilglicinato de terc-butilo



5

Etapa 1: N-(4-ciano-2-vinilbencil)-N-metilglicinato de terc-butilo

Se preparó una mezcla de N-(2-bromo-4-cianobencil)-N-metilglicinato de terc-butilo (etapa 1 del compuesto intermedio 33, 658 mg; 1,94 mmol), éster de pinacol del ácido vinilborónico (597 mg; 3,88 mmol), K_2CO_3 (536 mg; 3,88 mmol) y *tetrakis*-trifenilfosfina-paladio(0) (224 mg; 0,19 mmol) en una mezcla de dioxano/agua (5:1; 6 ml) y se calentó a 100 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM/agua y se separó. La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y los solventes se evaporaron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, *iso*-hexano/EtOAc) para obtener el compuesto del título (508 mg; 92 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,77 (1H, s), 7,58-7,43 (2H, m), 7,13 (1H, dd, $J=17,4$; 11,0 Hz), 5,69 (1H, d, $J=17,4$ Hz), 5,42 (1H, d, $J=11,0$ Hz), 3,80 (2H, s), 3,18 (2H, s), 2,36 (3H, s), 1,50 (9H, s).

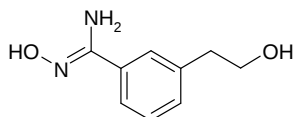
Etapa 2: N-(4-ciano-2-etilbencil)-N-metilglicinato de terc-butilo

Una mezcla de N-(4-ciano-2-vinilbencil)-N-metilglicinato de terc-butilo (500 mg; 1,75 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono (50 mg) en metanol (5 ml) se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 18 horas. La suspensión se filtró a través de un relleno de Celite y la torta de filtración se lavó con DCM. El filtrado se evaporó al vacío para obtener el compuesto del título (474 mg; 94 %).

Etapa 3: N-{4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-etilbencil}-N-metilglicinato de terc-butilo

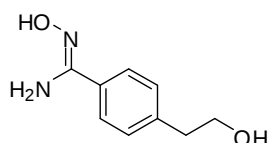
Se calentó a 80 °C durante 18 horas una solución de N-(4-ciano-2-etilbencil)-N-metilglicinato de terc-butilo (570 mg; 1,98 mmol) e hidroxilamina acuosa al 50 % (0,6 ml; 10 mmol) en etanol (10 ml). El solvente se evaporó al vacío. El residuo se repartió entre DCM y agua. La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y se evaporó al vacío para obtener el compuesto del título (658 mg; cuantitativo). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,46 (1H, s), 7,39 (2H, s), 4,85 (2H, sa), 3,73 (2H, s), 3,16 (2H, s), 2,73 (2H, c, $J=7,6$ Hz), 2,37 (3H, s), 1,47 (9H, s), 1,25-1,19 (3H, m).

Compuesto intermedio 68: N'-hidroxi-3-(hidroxietil)benzenocarboximidamida



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 1, aunque partiendo de 3-(hidroxietil)benzonitrilo (912 mg; 6,20 mmol). Se obtuvo como un sólido de color blanco (1,05 g; 94 %). RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9,59 (1H, s), 7,55 (1H, s), 7,51 (1H, d, $J=7,7$ Hz), 7,33-7,21 (2H, m), 5,77 (2H, s), 4,66 (1H, t, $J=5,2$ Hz), 3,65 (2H, m), 2,77 (2H, t, $J=7,1$ Hz). CL/EM (método A): 181 (M+H) $^+$. HPLC (método J), t_R = 8,26 min (pureza: 99,9 %).

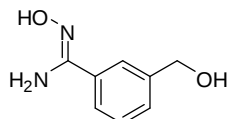
Compuesto intermedio 69: N'-hidroxi-4-(hidroxietil)benzenocarboximidamida



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 1, aunque partiendo de 4-(hidroxietil)benzonitrilo (2,43 g; 16,5 mmol). Se obtuvo como un sólido de color blanco (2,95 g; 99 %). RMN ^1H

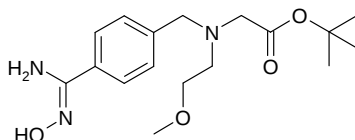
(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9,58 (1H, s), 7,60 (2H, d, $J=7,9$ Hz), 7,24 (2H, d, $J=7,9$ Hz), 5,75 (2H, s), 4,72 (1H, m), 3,64 (2H, m), 2,76 (2H, m). CL/EM (método A): 181 (M+H)⁺. HPLC (método J), tR = 8,15 min (pureza: 98,7 %).

Compuesto intermedio 70: N'-hidroxi-3-(hidroximetil)bencimidamida



- 5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 1, aunque partiendo de 3-(hidroximetil)benzonitrilo (8,43 g; 63,4 mmol). Se obtuvo como un sólido de color blanco (9,15 g; 86 %). RMN ¹H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9,63 (1H, s), 7,67 (1H, s), 7,56 (1H, m), 7,35 (2H, m), 5,82 (2H, s), 5,27 (1H, t, $J=5,7$ Hz), 4,54 (2H, d, $J=5,7$ Hz).

Compuesto intermedio 71: N-{4-[amino(hidroxiimino)metil]bencil}-N-(2-metoxietil)glicinato de terc-butilo



10

Etapas 1: 4-[(2-metoxietil)amino]metil]benzonitrilo

- 15 Se añadió 2-metoxietilamina (2,2 ml; 25,5 mmol) a una solución de bromuro de 4-cianobencilo (1,0 g; 5,1 mmol) en ACN (10 ml) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto sin procesar se disolvió en EtOAc y, a continuación, se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (958 mg; 99 %). CL/EM (método B): 191,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 1,44 min (pureza: 93,4 %).

Etapas 2: N-(4-cianobencil)-N-(2-metoxietil)glicinato de terc-butilo

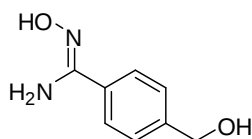
- 20 Se añadió bromoacetato de terc-butilo (1,64 ml; 11,1 mmol) a una mezcla de 4-[(2-metoxietil)amino]metil]benzonitrilo (958 mg; 5,04 mmol) y K₂CO₃ (3,06 g; 22,2 mmol) en ACN (20 ml). La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a TA. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y, a continuación, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, cHex/EtOAc) para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro. CL/EM (método B): 305,1 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 3,09 min (pureza: 91,1 %).

Etapas 3: N-{4-[amino(hidroxiimino)metil]bencil}-N-(2-metoxietil)glicinato de terc-butilo

- 25 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general 1 partiendo de N-(4-cianobencil)-N-(2-metoxietil)glicinato de terc-butilo y se aisló como un aceite. RMN ¹H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9,58 (sa, 1H), 7,61 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 5,78 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,44-3,36 (m, 2H), 3,25 (s, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,79-2,71 (m, 2H), 1,42 (s, 9H). CL/EM (método B): 338,2 (M+H)⁺.

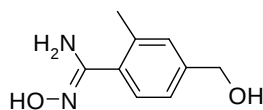
Compuesto intermedio 72: N'-hidroxi-4-(hidroximetil)bencenocarboximidamida

30



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general 1 partiendo de 4-(hidroximetil)benzonitrilo. Se obtuvo como un sólido de color blanco (13,1 g; 95 %). RMN ¹H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9,58 (1H, s), 7,66 (2H, m), 7,34 (2H, d, $J=8,1$ Hz), 5,79 (2H, s), 5,23 (1H, t, $J=5,6$ Hz), 4,54 (2H, d, $J=5,6$ Hz).

35 Compuesto intermedio 73: N'-hidroxi-4-(hidroximetil)-2-metilbencimidamida



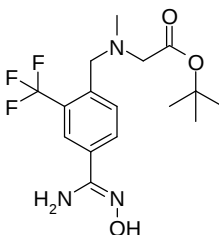
Etapa 1: 4-(hidroximetil)-2-metilbenzonitrilo

Se añadió borohidruro de litio (33 mg; 1,54 mmol) a una solución de 4-ciano-3-metilbenzoato de metilo (245 mg; 1,40 mmol) en THF (3 ml) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo en EtOAc (4 x 20 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, éter pet./EtOAc) para obtener el compuesto del título como una goma incolora (195 mg, 95 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,58 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,33 (1H, s), 7,26 (1H, m), 4,74 (2H, s), 2,55 (3H, s), 1,95 (1H, s). CL/EM (método A): 144 (M+H)⁺. HPLC (método F), tR 3,95 min (pureza: 95,3 %).

Etapa 2: N'-hidroxi-4-(hidroximetil)-2-metilbencimidamida

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 1 partiendo de 4-(hidroximetil)-2-metilbenzonitrilo. Se obtuvo como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,29 (1H, s), 7,24 (1H, d, J=7,7 Hz), 7,18-7,09 (2H, m), 5,68 (2H, s), 5,17 (1H, t, J=5,7 Hz), 4,48 (2H, d, J=5,7 Hz), 2,35 (3H, s). CL/EM (método A): 181 (M+H)⁺. HPLC (método F), tR 1,10 min (pureza: 91,3 %).

Compuesto intermedio 74: 2-((4-(N'-hidroxicarbamimidoil)-2-(trifluorometil)bencil)(metil)amino)acetato de terc-butilo



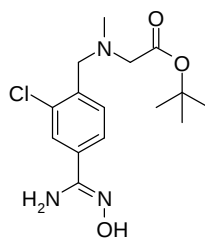
Etapa 1: 2-((4-ciano-2-(trifluorometil)bencil)(metil)amino)acetato de terc-butilo

Una solución de 4-metil-3-(trifluorometil)benzonitrilo (1,85 g; 10 mmol), N-bromosuccinimida (2,14 g; 12,0 mmol) y AIBN (0,033 g; 0,2 mmol) en ACN (40 ml) se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. La suspensión se filtró y el filtrado se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, iso-hexano/EtOAc). El material se trató con clorhidrato del éster terc-butílico de sarcosina (0,516 g; 2,84 mmol) y K₂CO₃ (0,980 g; 7,1 mmol) en ACN (10 ml). La mezcla se calentó a 70 °C durante 18 horas. El solvente se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de DCM y agua y luego se vertió a través de una frita hidrófoba. El solvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, iso-hexano/EtOAc) para obtener el compuesto del título (0,543 g; 70 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,15 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,90 (1H, s), 7,83 (1H, d, J=8,2 Hz), 3,90 (2H, s), 3,26 (2H, s), 2,37 (3H, s), 1,48 (9H, s).

Etapa 2: 2-((4-(N'-hidroxicarbamimidoil)-2-(trifluorometil)bencil)(metil)amino)acetato de terc-butilo

Se calentó a 75 °C durante 2 horas una solución de 2-((4-ciano-2-(trifluorometil)bencil)(metil)amino)acetato de terc-butilo (0,541 g; 1,65 mmol) e hidroxilamina acuosa al 50 % (0,50 ml) en etanol (2 ml). El solvente se evaporó al vacío. El residuo se repartió entre DCM y agua. La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y se evaporó al vacío para obtener el compuesto del título (0,460 g; 77 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,97 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,89 (1H, s), 7,78 (1H, d, J=8,1 Hz), 4,86 (2H, sa), 3,86 (2H, s), 3,23 (2H, s), 2,37 (3H, s), 1,48 (9H, s).

Compuesto intermedio 75: 2-((2-cloro-4-(N'-hidroxicarbamimidoil)bencil)(metil)amino)acetato de terc-butilo



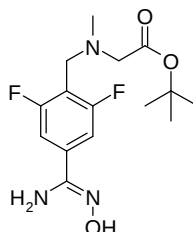
Etapla 1: 2-((4-ciano-2-clorobencil)(metil)amino)acetato de terc-butilo

Una solución de 4-metil-3-clorobenzonitrilo (4,69 g; 31 mmol), N-bromosuccinimida (6,04 g; 34,2 mmol) y peróxido de benzoílo (0,750 g; 3,10 mmol) en ACN (20 ml) se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. Una parte del residuo (1,0 g; 4,34 mmol) se trató con clorhidrato del éster *terc*-butílico de sarcosina (1,57 g; 8,69 mmol) y K₂CO₃ (2,39 g; 17,4 mmol) en dioxano (5 ml). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 2 h y, a continuación, se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de DCM y agua y luego se pasó a través de una frita hidrófoba. El solvente se evaporó al vacío para obtener el compuesto del título (0,952 g; 74 %).

Etapla 2: 2-((2-cloro-4-(N'-hidroxycarbamimidoil)bencil)(metil)amino)acetato de terc-butilo

Se calentó a 80 °C durante 5 horas una solución de 2-((4-ciano-2-clorobencil)(metil)amino)acetato de terc-butilo (1,25 g; 4,25 mmol) e hidroxilamina acuosa al 50 % (1,30 ml) en etanol (10 ml). El solvente se evaporó al vacío. El residuo se repartió entre DCM y agua. La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (1,34 g; 76 %). RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,63 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,59 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,50 (1H, dd, J=8,0; 1,8 Hz), 4,84 (2H, s), 3,83 (2H, s), 3,25 (2H, s), 2,42 (3H, s), 1,48 (9H, s).

Compuesto intermedio 76: 2-((2,6-difluoro-4-(N'-hidroxycarbamimidoil)bencil)(metil)amino)acetato de terc-butilo



Etapla 1: 2-((4-ciano-2,6-difluorobencil)(metil)amino)acetato de terc-butilo

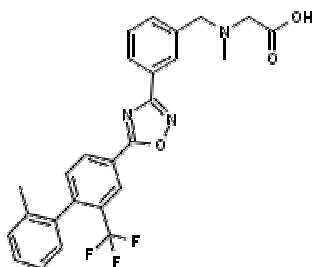
A una solución degaseada de 3,5-difluoro-4-metilbenzonitrilo (1,53 g; 10 mmol) y AIBN (0,033 g; 0,20 mmol) en ACN (40 ml) se añadió N-bromo-succinimida (2,14 g; 12,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 24 horas. El solvente se evaporó al vacío y el residuo se repartió entre agua y DCM. La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y el solvente se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en CAN, y se añadió clorhidrato del éster *t*-butílico de sarcosina (1,09 g; 6,0 mmol) y K₂CO₃ (2,07 g; 15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 18 horas. La suspensión se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, *iso*-hexano/EtOAc) para obtener el compuesto del título. RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,22 (2H, d, J=5,9 Hz), 3,94 (2H, s), 3,21 (2H, s), 2,41 (3H, s), 1,48 (9H, s).

Etapla 2: 2-((2,6-difluoro-4-(N'-hidroxycarbamimidoil)bencil)(metil)amino)acetato de terc-butilo

Se calentó a 75 °C durante 18 horas una solución de 2-((4-ciano-2,6-difluorobencil)(metil)amino)acetato de terc-butilo (0,281 g; 0,95 mmol) e hidroxilamina acuosa al 50 % (0,32 ml) en etanol (1,3 ml). El solvente se evaporó al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y agua y, a continuación, la fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba. El solvente se evaporó al vacío para obtener el compuesto del título. RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,22-7,13 (2H, m), 4,81 (2H, sa), 3,91 (2H, s), 3,20 (2H, s), 2,40 (3H, s), 1,48 (9H, s).

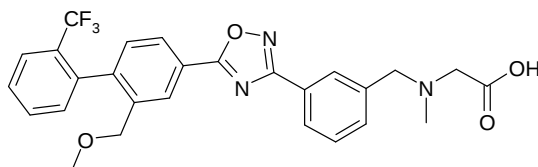
Los ejemplos marcados con * son ejemplos de referencia.

Ejemplo 14: N-metil-N-(3-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)glicina



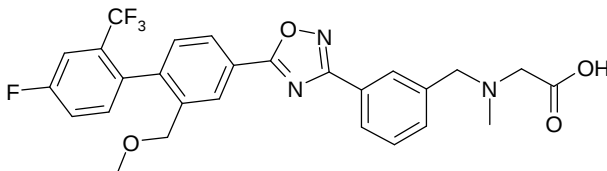
Se preparó N-metil-N-(3-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)glicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 7 partiendo del compuesto intermedio 21 y del compuesto intermedio 5. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,55 (s, 1H), 8,50 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,23 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,78-7,63 (m, 2H), 7,42-7,12 (m, 3H), 7,17 (d, J=7,4 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,02 (s, 3H). HPLC (método A), tR 4,20 min (pureza: 99,48 %). Análisis de CHN: [C₂₆H₂₂O₃F₃N₃-HCl] Calculado: C 60,29 %; H 4,48 %; N 8,11 %; Encontrado: C 60,08 %, H 4,42 %, N 7,91 %.

*** Ejemplo 49: N-(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicina, sal clorhidrato**



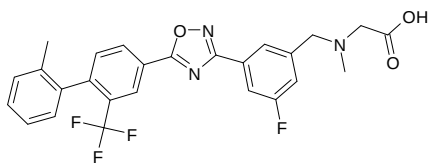
Se preparó N-(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3 partiendo del compuesto intermedio 21 y del compuesto intermedio 47. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, heptano/EtOAc), se hidrolizó el derivado éster siguiendo el procedimiento general 8. Tras la purificación mediante precipitación a partir de una mezcla de ACN y agua, se obtuvo el compuesto del título como un polvo de color blanco (876 mg; 70 % en 2 etapas). HPLC (método A), tR 4,1 min (pureza: 99,6 %). CL/EM (método B): 510,1 (M-H)⁺; 512,0 (M+H)⁺. Punto de fusión: 207 °C. Análisis elemental: [C₂₇H₂₄N₃O₄F₃-HCl] Corregido: C 59,18 %, H 4,60 %, N 7,67 %, Cl 6,47 %; Encontrado: C 58,96 %, H 4,52 %, N 7,78 %, Cl 6,69 %. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,35 (s, 1H), 8,33 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,22 (d, J=7,8 Hz, 1H), 8,17 (dd, J=8,0; 1,8 Hz, 1H), 7,92 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,84-7,68 (m, 4H), 7,48 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J=7,3 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,22 (d, J=13,0 Hz, 1H), 4,13 (d, J=13,0 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,82 (s, 3H).

*** Ejemplo 50: N-(3-{5-[4'-fluoro-2-(metoximetil)-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicina, sal clorhidrato**



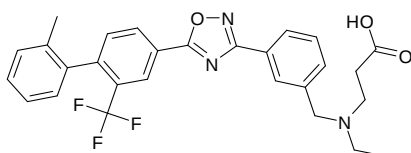
Se preparó N-(3-{5-[4'-fluoro-2-(metoximetil)-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 15 partiendo del compuesto intermedio 41 y de ácido 4-fluoro-2-(trifluorometil)bencenoborónico (Fluorochem 33830). Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, cHex/EtOAc), se hidrolizó el derivado éster siguiendo el procedimiento general 8. Tras la purificación mediante precipitación a partir de ACN, se obtuvo el compuesto del título como un polvo de color blanco. HPLC (método A), tR 3,2 min (pureza: 97,3 %). CL/EM (método B): 528,1 (M-H)⁺; 530,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,33 (m, 2H), 8,22 (d, J=7,8 Hz, 1H), 8,18 (dd, J=7,9; 1,6 Hz, 1H), 7,86-7,79 (m, 2H), 7,75-7,64 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,22 (d, J=13,0 Hz, 1H), 4,15 (d, J=13,0 Hz, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,81 (s, 3H).

*** Ejemplo 64: N-(3-fluoro-5-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicina, sal clorhidrato**



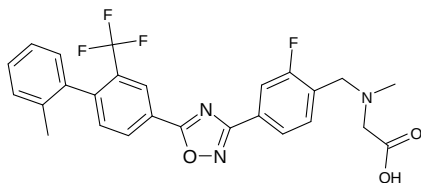
Se preparó N-(3-fluoro-5-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3 partiendo del compuesto intermedio 5 y del compuesto intermedio 24. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8 para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,56 (m, 1H), 8,51 (dd, J=7,6 Hz, 1H), 8,20 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,43-7,34 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 4,45 (sa, 2H), 4,07 (sa, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,03 (s, 3H). CL/EM (método B): 500,2 (M+H) $^+$, 498,2 (M-H) $^-$. HPLC (método A), tR 4,92 min (pureza: 99,8 %).

*** Ejemplo 69: N-etil-N-(3-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-beta-alanina, sal clorhidrato**



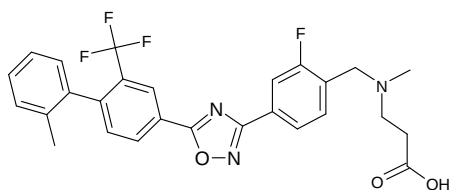
Se preparó N-etil-N-(3-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-beta-alaninato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3 partiendo del compuesto intermedio 5 y del compuesto intermedio 37. Se desprotegió siguiendo el procedimiento general 8 para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 12,75 (sa, 1H), 10,30 (sa, 1H), 8,55 (m, 1H), 8,51 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,23 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,43-7,33 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 4,50 (sa, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,28 (t, J=7,2 Hz, 3H). CL/EM (método B): 510,2 (M+H) $^+$, 508,2 (M-H) $^-$. HPLC (método A), tR 4,90 min (pureza: 99,6 %).

*** Ejemplo 70: N-(2-fluoro-4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicina, sal clorhidrato**



Se preparó N-(2-fluoro-4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 4 partiendo del compuesto intermedio 5 y del compuesto intermedio 32. Se desprotegió siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,56 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,51 (dd, J=7,9; 1,5 Hz, 1H), 8,09 (dd, J=8,0; 1,5 Hz, 1H), 8,02 (dd, J=10,2; 1,3 Hz, 1H), 7,91 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,69 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,42-7,26 (m, 3H), 7,17 (d, J=7,5 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,03 (s, 3H). CL/EM (método B): 498,1 (M-H) $^-$; 500,0 (M+H) $^+$. HPLC (método A), tR 4,35 min (pureza: 99,9 %). Análisis elemental: [C₂₆H₂₁N₃O₃F₄-HCl-H₂O] Corregido: C 56,38 %, H 4,37 %, N 7,59 %, Cl 6,40 %; Encontrado: C 56,18 %, H 4,29 %, N 7,51 %, Cl 6,12. Punto de fusión: 183 °C

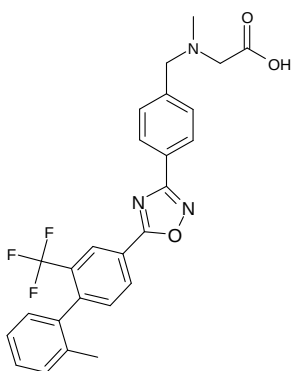
*** Ejemplo 71: N-(2-fluoro-4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metil-beta-alanina, sal clorhidrato**



Se preparó N-(2-fluoro-4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 4 partiendo del compuesto intermedio 5 y del compuesto intermedio

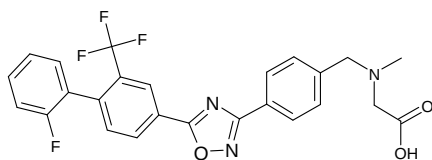
39. Se desprotegió siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,56 (d, $J=1,3$ Hz, 1H), 8,51 (dd, $J=8,0$; 1,4 Hz, 1H), 8,09 (dd, $J=8,0$; 1,5 Hz, 1H), 8,06-7,97 (m, 2H), 7,68 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,42-7,26 (m, 3H), 7,17 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,45 (sa, 2H), 2,90 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,03 (s, 3H). CL/EM (método A): 512,1 (M-H) $^-$; 514,0 (M+H) $^+$. HPLC (método A), tR 4,36 min (pureza: 99,6 %).

Ejemplo 81: N-metil-N-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)glicina, sal clorhidrato



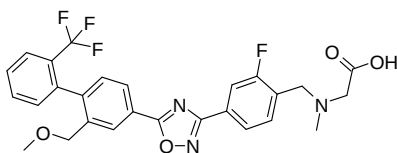
terc-butilo siguiendo el procedimiento general 4 partiendo del compuesto intermedio 5 y del compuesto intermedio 31. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,55 (s, 1H), 8,51 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J=8,1$ Hz, 2H), 7,80 (d, $J=8,1$ Hz, 2H), 7,68 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,42-7,26 (m, 3H), 7,17 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,03 (s, 3H). CL/EM (método B): 480,1 (M-H) $^-$; 482,0 (M+H) $^+$. HPLC (método A), tR 4,76 min (pureza: 100,0 %).

*** Ejemplo 89: N-(4-{5-[2'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicina, sal clorhidrato**



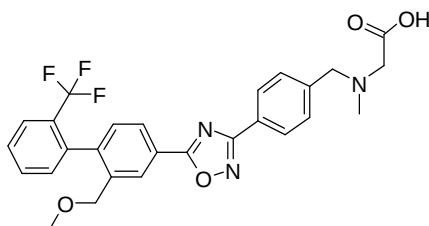
Se preparó N-(4-{5-[2'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 4 partiendo del compuesto intermedio 56 y del compuesto intermedio 31. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,58-8,52 (m, 2H), 8,24 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 7,83-7,77 (m, 3H), 7,62-7,54 (m, 1H), 7,46-7,32 (m, 3H), 4,46 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 2,81 (s, 3H). CL/EM (método B): 484,1 (M-H) $^-$; 486,0 (M+H) $^+$. HPLC (método A), tR 4,08 min (pureza: 99,9 %).

*** Ejemplo 95: N-(2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicina, sal clorhidrato**



Se preparó N-(2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3 partiendo del compuesto intermedio 47 y del compuesto intermedio 32. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8 para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco. CL/EM (método B): 530,0 (M+H) $^+$, 528,1 (M-H) $^-$. HPLC (método A), tR 4,14 min (pureza: 98,9 %).

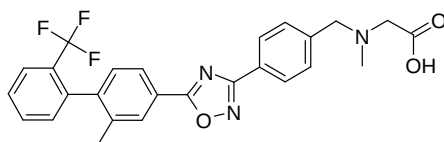
Ejemplo 97: N-(4-{5-[2-(metoximetil)-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicina, sal clorhidrato



Se preparó N-(4-{5-[2-(metoximetil)-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3 partiendo del compuesto intermedio 47 y del compuesto intermedio 31. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8 para obtener el compuesto del título como un polvo blanquecino.

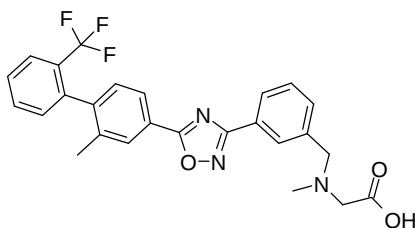
CL/EM (método B): 512,0 (M+H)⁺, 510,0 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 4,04 min (pureza: 98,8 %).

*** Ejemplo 100: N-metil-N-(4-{5-[2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)glicina, sal clorhidrato**



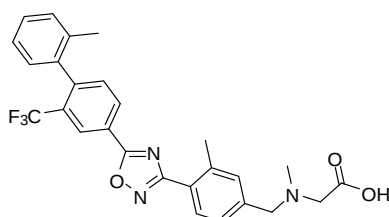
Se preparó N-metil-N-(4-{5-[2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)glicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3 partiendo del compuesto intermedio 50 y del compuesto intermedio 31. Se desprotegió siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco (433 mg; 75 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,25-8,16 (m, 3H), 8,12-8,05 (m, 1H), 7,91 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,84-7,76 (m, 3H), 7,74-7,65 (m, 1H), 7,47-7,37 (m, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,12 (s, 3H). CL/EM (método B): 480,1 (M-H)⁻; 482,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,18 min (pureza 99,8 %). Análisis elemental: [C₂₆H₂₂N₃O₃F₃· HCl] Calculado: C 60,29 %, H 4,48 %, N 8,11 %, Cl 6,85 %; Encontrado: C 60,14 %, H 4,36 %, N 8,12 %, Cl 6,81 %.

*** Ejemplo 101: N-metil-N-(3-{5-[2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)glicina, sal clorhidrato**



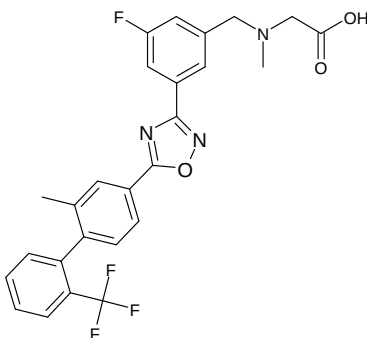
Se preparó N-isopropil-N-(3-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-beta-alaninato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3 partiendo del compuesto intermedio 50 y del compuesto intermedio 21. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8 para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,33 (sa, 1H), 8,21 (m, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,07 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,84-7,65 (m, 4H), 7,42 (m, 2H), 4,50 (sa, 2H), 4,12 (sa, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,12 (s, 3H). CL/EM (método B): 482,0 (M+H)⁺, 480,2 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 4,17 min (pureza: 99,7 %).

Ejemplo 103: ácido 2-(metil(3-metil-4-(5-(2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-amino)acético



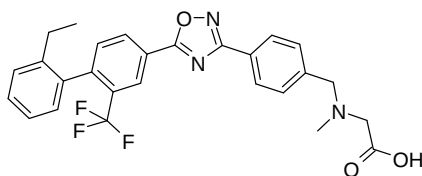
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 102, pero utilizando el compuesto intermedio 5 en la etapa 1. Se aisló como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,60-8,54 (1H, m), 8,56-8,49 (1H, m), 8,07 (1H, d, J=7,7 Hz), 7,69 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,46-7,35 (4H, m), 7,35-7,29 (1H, m), 7,21 (1H, d, J=7,5 Hz), 3,78 (2H, s), 3,27 (2H, s), 2,67 (3H, s), 2,34 (3H, s), 2,06 (3H, s). CL/EM (método A): 496 (M+H)⁺. HPLC (método F), tR 3,33 min (pureza: 97,8 %).

*** Ejemplo 104: N-(3-fluoro-5-{5-[2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicina, sal clorhidrato**



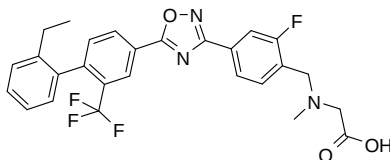
Se preparó N-(3-fluoro-5-{5-[2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 4 partiendo del compuesto intermedio 50 y del compuesto intermedio 24. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,19 (s, 2H), 8,08 (dd, J=7,9; 1,5 Hz, 1H), 7,98 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,92 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,84-7,65 (m, 3H), 7,47-7,37 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,12 (s, 3H). CL/EM (método A): 498,2 (M-H)⁻; 500,1 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,34 min (pureza: 99,7 %). Punto de fusión: 207 °C.

Ejemplo 109: N-(4-{5-[2'-etil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicina, sal clorhidrato



Se preparó N-(4-{5-[2'-etil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3 partiendo del compuesto intermedio 51 y del compuesto intermedio 31. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8 para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,54 (sa, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,23 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,79 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,70 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,47-7,37 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,15 (d, J=7,6 Hz, 1H), 4,45 (sa, 2H), 4,08 (sa, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,44-2,17 (m, 2H), 1,13 (t, J=7,6 Hz, 3H). CL/EM (método B): 496,0 (M+H)⁺, 494,2 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 4,44 min (pureza: 99,8 %).

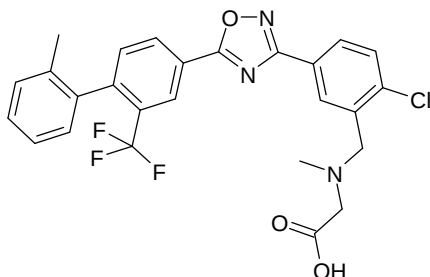
*** Ejemplo 110: N-(4-{5-[2'-etil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobencil)-N-metilglicina, sal clorhidrato**



Se preparó N-(4-{5-[2'-etil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobencil)-N-metilglicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3 partiendo del compuesto intermedio 51 y del compuesto intermedio 32. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8 para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,54 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,50 (dd, J=8,0; 1,4 Hz, 1H), 8,08 (dd, J=7,9; 1,5 Hz, 1H), 8,01 (dd, J=10,2; 1,5 Hz, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,70 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,15 (d,

J=7,6 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,45-2,17 (m, 2H), 1,03 (t, J=7,6 Hz, 3H). CL/EM (método B): 514,0 (M+H)⁺, 512,2 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 4,50 min (pureza: 99,8 %).

* **Ejemplo 111:** N-(2-cloro-5-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicina, sal clorhidrato

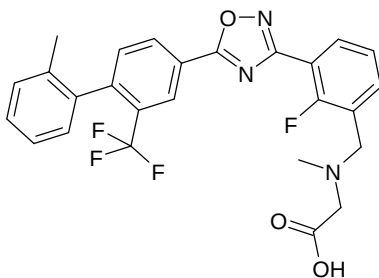


5

Se preparó N-(2-cloro-5-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3 partiendo del compuesto intermedio 5 y del compuesto intermedio 60. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8 para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,53 (m, 3H), 8,22 (m, 2H), 7,84 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,43-7,33 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 4,59 (m, 2H), 4,17 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,02 (s, 3H). CL/EM (método B): 516,0 (M+H)⁺, 514,1 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 4,39 min (pureza: 99,6 %).

10

* **Ejemplo 112:** N-(2-fluoro-3-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicina, sal clorhidrato

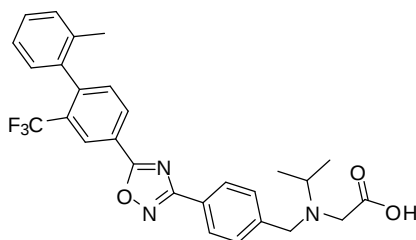


15

Se preparó N-(2-fluoro-3-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3 partiendo del compuesto intermedio 5 y del compuesto intermedio 58. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8 para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,55 (m, 1H), 8,51 (m, 1H), 8,30 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,68 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,42-7,33 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 4,53 (m, 2H), 4,16 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,02 (s, 3H). CL/EM (método B): 500,0 (M+H)⁺, 498,1 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 4,22 min (pureza: 100 %).

20

Ejemplo 113: ácido (isopropil-{4-[5-(2'-metil-2-trifluorometil-bifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-amino)-acético



Etapla 1: (4-(5-(2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanol

25

A una solución del compuesto intermedio 5 (4,32 g; 15,4 mmol) en MeCH (15 ml) se añadió 1-etil-3-dimetil aminopropilcarbodiimida (4,14 g; 21,6 mmol) seguido del compuesto intermedio 72 (2,81 g; 17,0 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 18 horas y, a continuación, se añadió piridina (5 ml). La mezcla se calentó mediante irradiación con microondas a 150 °C durante 30 minutos. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se repartió

entre DCM y H₂O. Las capas se separaron, la capa orgánica se lavó con H₂O y la mezcla se pasó a través de una frita hidrófoba. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se recrystalizó a partir de EtOAc y petróleo para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,63 (1H, s), 8,40 (1H, d, J=8,0 Hz), 8,20 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,54 (2H, d, J=7,9 Hz), 7,47 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,38-7,21 (3H, m), 7,16 (1H, d, J=7,5 Hz), 4,81 (2H, d, J=5,7 Hz), 2,14-1,94 (3H, m). CL/EM (método A): 411 (M+H)⁺. HPLC (método G), tR 4,50 min (pureza: 97,9 %).

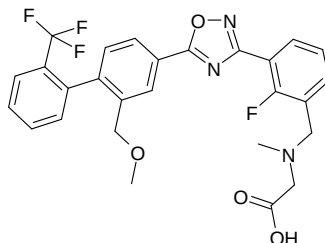
Etapla 2: 4-(5-(2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído

Se disolvió 4-(5-(2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanol (5,89 g; 14,4 mmol) en dioxano (100 ml) y se añadió dióxido de manganeso (10 g; 116,0 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante toda la noche y, a continuación, el solvente se eliminó al vacío. El residuo se trituró con una mezcla de petróleo/éter dietílico para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (5,72 g; 97 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 10,13 (1H, s), 8,64 (1H, s), 8,43-8,36 (3H, m), 8,06 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,49 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,38-7,21 (3H, m), 7,15 (1H, d, J=7,6 Hz), 2,07 (3H, s). CL/EM (método A): 409 (M+H)⁺. HPLC (método G), tR 4,89 min (pureza: 95,7 %).

Etapla 3: ácido (isopropil-{4-[5-(2'-metil-2-trifluorometil-bifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-amino)-acético

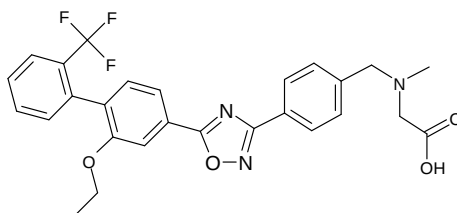
Se añadió cianoborohidruro sódico (18 mg; 0,28 mmol) a una solución de 4-(5-(2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído (0,25 mmol) y ácido 2-aminoacético (23 mg; 0,25 mmol) en una mezcla de metanol (3 ml), DCM (3 ml) y ácido acético (38 µl). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se filtró a través de una frita con presión positiva. Al filtrado se le añadió acetona (67 mg; 1,5 mmol) seguido por la adición de AcOH hasta que el pH estuvo en el intervalo de 3-4 (240 ml). A la mezcla resultante se le añadió cianoborohidruro sódico (79 mg; 1,26 mmol), la mezcla se agitó durante 16 horas, el solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,55-8,53 (1H, m), 8,53-8,48 (1H, m), 8,13-8,09 (2H, m), 7,71 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,63 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,37-7,34 (2H, m), 7,28-7,24 (1H, m), 7,15 (1H, d, J=7,5 Hz), 4,02 (2H, s), 3,24-3,22 (3H, m), 2,01 (3H, s), 1,11 (6H, d, J=6,5 Hz). CL/EM (método A): 510 (M+H)⁺. HPLC (método F), tR 3,39 min (pureza: 99,1 %).

*** Ejemplo 114: N-(2-fluoro-3-{5-[2-(metoximetil)-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicina, sal clorhidrato**



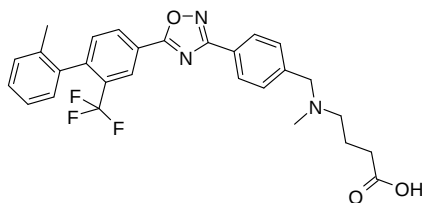
Se preparó N-(2-fluoro-3-{5-[2-(methoximetil)-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3 partiendo del compuesto intermedio 47 y del compuesto intermedio 58. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8 para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,33 (d, J=1,7 Hz, 1H), 8,28 (m, 1H), 8,18 (dd, J=8,0; 1,7, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,79 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,48 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J=7,3 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,24-4,10 (m, 4H), 3,24 (s, 3H), 2,81 (s, 3H). CL/EM (método B): 530,1 (M+H)⁺, 528,2 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 4,22 min (pureza: 100 %).

*** Ejemplo 115: N-(4-{5-[2-etoxi-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicina, sal clorhidrato**



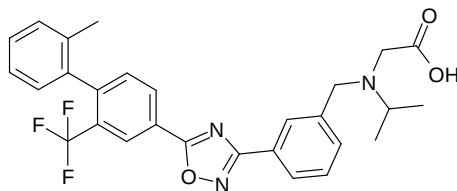
Se preparó N-(4-{5-[2-etoxi-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 4 partiendo del compuesto intermedio 52 y del compuesto intermedio 31. Se desprotegió siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,21 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,85 (dd, J=7,7, 1,5 Hz, 2H), 7,81-7,71 (m, 4H), 7,65 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,44 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,39 (d, J=7,7 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,25-4,04 (m, 4H), 2,79 (s, 3H), 1,18 (t, J=6,9 Hz, 3H). CL/EM (método B): 510,1 (M-H) $^-$; 512,0 (M+H) $^+$. HPLC (método A), tR 4,27 min (pureza: 100 %). Punto de fusión: 210 $^\circ\text{C}$

*** Ejemplo 116: ácido 4-[metil(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-amino]butanoico, sal clorhidrato**



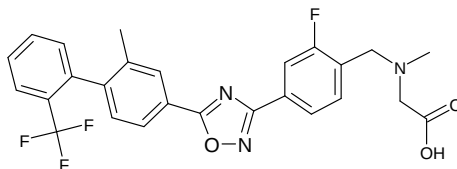
Se preparó 4-[metil(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)amino]butanoato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3 partiendo del compuesto intermedio 5 y del compuesto intermedio 61. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8 para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 12,31 (sa, 1H), 10,92 (sa, 1H), 8,53 (sa, 1H), 8,50 (d, J=8,5 Hz, 1H), 8,22 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,86 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,67 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,42-7,32 (m, 2H), 7,32-7,25 (m, 1H), 7,20-7,12 (m, 1H), 4,42 (sa, 2H), 3,08 (sa, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,34 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,98 (m, 2H). CL/EM (método B): 510,1 (M+H) $^+$, 508,2 (M-H) $^-$. HPLC (método A), tR 4,30 min (pureza: 99,6 %).

Ejemplo 117: ácido (isopropil-{3-[5-(2'-metil-2-trifluorometil-bifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil)-amino)-acético



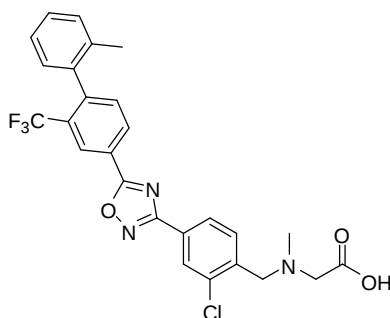
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 113, pero utilizando el compuesto intermedio 70 en la etapa 1. Se aisló como un aceite de color amarillo pálido. CL/EM (método B): 508 (M-H) $^-$; 510 (M+H) $^+$. HPLC (método F), tR 3,41 min (pureza: 99,2 %).

*** Ejemplo 123: N-(2-fluoro-4-{5-[2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicina**



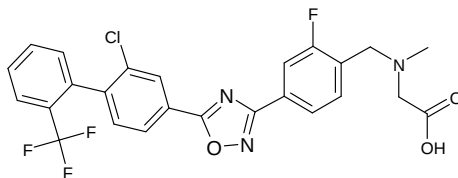
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 4 partiendo del compuesto intermedio 50 y del compuesto intermedio 32. Se desprotegió durante el calentamiento con microondas obteniéndose el compuesto del título mediante filtración como un polvo de color beis. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 12,22 (sa, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,07 (dd, J=7,9; 1,4 Hz, 1H), 7,96 (dd, J=8,0; 1,6 Hz, 1H), 7,91 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,84 (dd, J=10,6; 1,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,74-7,65 (m, 2H), 7,46-7,38 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,30 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,12 (s, 3H). CL/EM (método B): 498,2 (M-H) $^-$; 500,1 (M+H) $^+$. HPLC (método A), tR 4,27 min (pureza: 99,6 %).

*** Ejemplo 129: ácido 2-((4-(5-(2-(trifluorometil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-clorobencil)(metil)amino)acético**



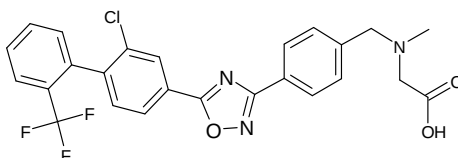
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 128, pero utilizando el compuesto intermedio 5 en la etapa 1. Se obtuvo como un sólido de color blanco. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,54 (1H, s), 8,50 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 8,10-8,04 (2H, m), 7,83 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 7,65 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,41-7,34 (2H, m), 7,30 (1H, td, $J=3,8$; 2,2 Hz), 7,17 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 3,84 (2H, s), 3,00 (2H, s), 2,31 (3H, s), 2,02 (3H, s). CL/EM (método A): 516 (M+H) $^+$. HPLC (método F), t_R 3,45 min (pureza: 98,7 %).

*** Ejemplo 134: N-(4-{5-[2-cloro-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobencil)-N-metilglicina, sal clorhidrato**



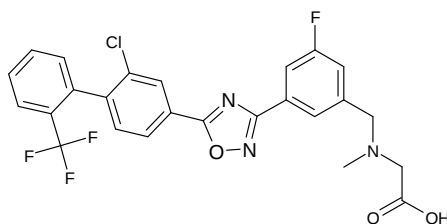
Se preparó N-(4-{5-[2-cloro-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobencil)-N-metilglicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3 partiendo del compuesto intermedio 54 y del compuesto intermedio 32. Se desprotegió siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. CL/EM (método B): 518,3 (M-H) $^-$; 520,2 (M+H) $^+$. HPLC (método A), t_R 4,25 min (pureza: 99,8 %).

*** Ejemplo 135: N-(4-{5-[2-cloro-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicina, sal clorhidrato**



Se preparó N-(4-{5-[2-cloro-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3 partiendo del compuesto intermedio 54 y del compuesto intermedio 31. Se desprotegió siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. CL/EM (método B): 500,2 (M-H) $^-$; 502,2 (M+H) $^+$. HPLC (método A), t_R 4,18 min (pureza: 99,8 %).

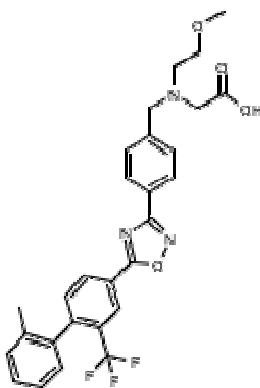
*** Ejemplo 136: N-(3-{5-[2-cloro-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-5-fluorobencil)-N-metilglicina, sal clorhidrato**



Se preparó N-(3-{5-[2-cloro-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-5-fluorobencil)-N-metilglicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 4 partiendo del compuesto intermedio 54 y del compuesto intermedio 24.

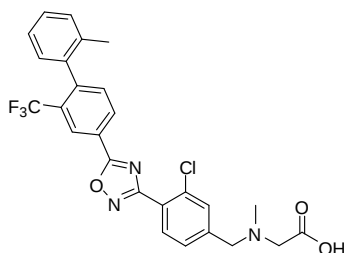
Se desprotegió siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,37 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,23 (dd, J=8,0, 1,6 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,00 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,93 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,87-7,72 (m, 3H), 7,69 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J=7,5 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 2,83 (s, 3H). CL/EM (método B): 518,2 (M-H)⁻; 520,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,82 min (pureza: 99,1 %). Punto de fusión: 212 °C

*** Ejemplo 138: N-(2-metoxietil)-N-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)glicina, sal clorhidrato**



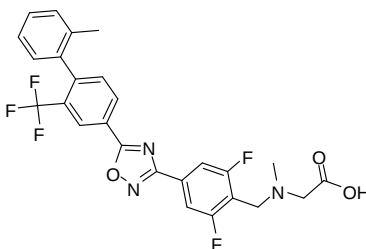
Se preparó N-(2-metoxietil)-N-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)glicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3 con el compuesto intermedio 5 y del compuesto intermedio 71. Este compuesto se hidrolizó según el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,55 (m, 1H), 8,51 (m, 1H), 8,21 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,77 (d, J=7,7 Hz, 2H), 7,68 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,44-7,25 (m, 3H), 7,17 (d, J=7,7 Hz, 1H), 4,43 (sa, 2H), 3,95 (sa, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,03 (s, 3H). CL/EM (método B): 524,3 (M-H)⁻; 526,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,93 min (pureza: 99,5 %).

*** Ejemplo 145: ácido 2-((4-(5-(2-(trifluorometil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-clorobencil)(metil)amino)acético, sal clorhidrato**



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 144, pero utilizando el compuesto intermedio 5 en la etapa 1. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,58 (1H, s), 8,54 (1H, dd, J=8,0, 1,7 Hz), 8,20 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,96 (1H, s), 7,76 (1H, dd, J=8,0; 1,7 Hz), 7,72 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,45-7,38 (2H, m), 7,34 (1H, td, J=3,7; 2,3 Hz), 7,21 (1H, d, J=7,6 Hz), 4,43 (2H, s), 4,10 (2H, s), 2,82 (3H, s), 2,06 (3H, s). CL/EM (método A): 516 (M+H)⁺. HPLC (método F), tR 3,34 min (pureza: 99,9 %).

*** Ejemplo 148: ácido 2-((2,6-difluoro-4-(5-(2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)(metil)amino)acético, sal clorhidrato**



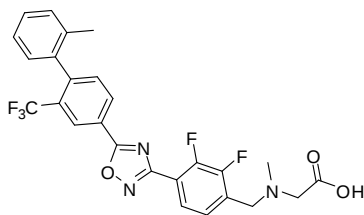
Etapa 1: 2-((2,6-difluoro-4-(5-(2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)(metil)amino)acetato de terc-butilo

A una solución del compuesto intermedio 76 (0,148 g; 0,45 mmol) y del compuesto intermedio 5 (0,107 mg; 0,375 mmol) en ACN (2,5 ml) se añadió EDC (0,101 g; 0,53 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con piridina (2,5 ml) y se calentó a 150 °C en el microondas durante 30 minutos. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en DCM. La mezcla se lavó con agua y la fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba. El solvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, *iso*-hexano/EtOAc) para obtener el compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,62 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,39 (1H, dd, J=8,0; 1,7 Hz), 7,76 (2H, d, J=7,1 Hz), 7,49 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,38-7,22 (3H, m), 7,15 (1H, d, J=7,6 Hz), 3,99 (2H, s), 3,25 (2H, s), 2,45 (3H, s), 2,07 (3H, s), 1,50 (9H, s).

Etapa 2: ácido 2-((2,6-difluoro-4-(5-(2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)(metil)amino)acético, sal clorhidrato

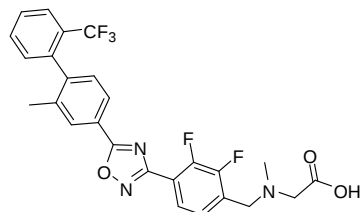
A 2-((2,6-difluoro-4-(5-(2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)(metil)amino)acetato de terc-butilo (0,101 g; 0,18 mmol) se añadió una solución 4 N de HCl en dioxano (4,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar y el solvente se evaporó al vacío. El residuo se trituró con ACN para obtener el compuesto del título (0,087 g; 87 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,60 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,55 (1H, dd, J=8,0; 1,7 Hz), 7,98 (2H, d, J=7,7 Hz), 7,72 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,45-7,38 (2H, m), 7,33 (1H, ddd, J=7,6; 6,5; 2,3 Hz), 7,20 (1H, d, J=7,6 Hz), 4,51 (2H, sa), 4,15 (2H, sa), 2,81 (3H, sa), 2,06 (3H, sa). CL/EM (método A): 518 (M+H)⁺. HPLC (método F), tR 3,38 min (pureza: 99,5 %).

*** Ejemplo 150: ácido 2-((2,3-difluoro-4-(5-(2-(trifluorometil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)(metil)amino)acético, sal clorhidrato**



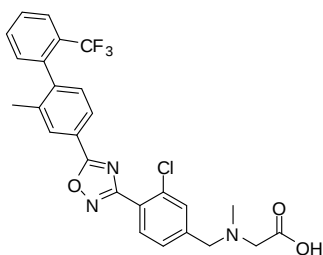
El compuesto del título se preparó según los protocolos descritos para el ejemplo 148 y el compuesto intermedio 76, pero utilizando 2,3-difluoro-4-metilbenzonitrilo. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,59 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,55 (1H, dd, J=8,0; 1,7 Hz), 8,12 (1H, ddd, J=8,2; 6,2; 1,6 Hz), 7,78-7,70 (2H, m), 7,45-7,38 (2H, m), 7,33 (1H, ddd, J=7,6; 6,5; 2,3 Hz), 7,21 (1H, d, J=7,6 Hz), 4,53 (2H, s), 4,13 (2H, s), 2,84 (3H, s), 2,06 (3H, s). CL/EM (método A): 518 (M+H)⁺. HPLC (método F), tR 3,34 min (pureza: 99,0 %).

*** Ejemplo 152: ácido 2-((2,3-difluoro-4-(5-(2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)(metil)amino)acético, sal clorhidrato**



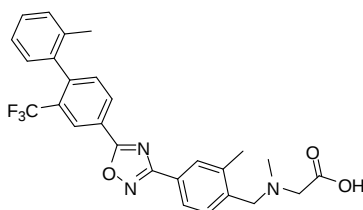
El compuesto del título se preparó según el protocolo descrito para el ejemplo 148, pero utilizando el compuesto intermedio 50, y el protocolo descrito para el compuesto intermedio 76, pero utilizando 2,3-difluoro-4-metilbenzonitrilo. Se obtuvo como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,21 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,14-8,05 (2H, m), 7,95 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,83 (1H, t, J=7,5 Hz), 7,76-7,67 (2H, m), 7,46 (2H, m), 4,50 (2H, sa), 4,10 (2H, sa), 2,82 (3H, sa), 2,16 (3H, sa). CL/EM (método A): 518 (M+H)⁺. HPLC (método F), tR 3,26 min (pureza: 98,7 %).

*** Ejemplo 153: ácido 2-((3-cloro-4-(5-(2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)(metil)amino)acético, sal clorhidrato**



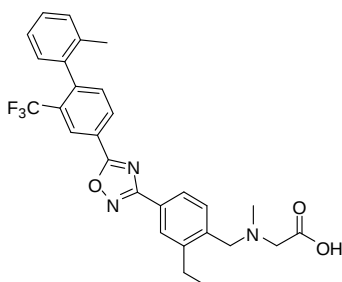
El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 105, pero utilizando el compuesto intermedio 50 y el compuesto intermedio 65. Se obtuvo como un sólido de color blanco. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,20 (1H, d, $J=1,7$ Hz), 8,16 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 8,11 (1H, dd, $J=8,0$; 1,8 Hz), 7,95 (2H, d, $J=8,1$ Hz), 7,83 (1H, t, $J=7,6$ Hz), 7,78-7,69 (2H, m), 7,46 (2H, m), 4,44 (2H, sa), 4,11 (2H, sa), 2,83 (3H, sa), 2,15 (3H, sa). CL/EM (método A): 516 (M+H) $^+$. HPLC (método F), tR 3,25 min (pureza: 97,5 %).

Ejemplo 154: ácido 2-(metil(2-metil-4-(5-(2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencil)amino)acético



Se preparó (2-metil-4-(5-(2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanol siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 113, pero usando el compuesto intermedio 66, y se aisló como un sólido de color blanco. Este compuesto se utilizó para la preparación del compuesto del título, siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 125. El compuesto del título se aisló como un sólido de color blanco. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,55 (1H, s), 8,51 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,99-7,92 (2H, m), 7,65 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,60 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 7,43-7,35 (2H, m), 7,31 (1H, td, $J=7,2$; 2,1 Hz), 7,18 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 3,93 (2H, s), 3,32 (2H, s), 2,48 (3H, s), 2,44 (3H, s), 2,03 (3H, s). CL/EM (método A): 496 (M+H) $^+$. HPLC (método F), tR 3,33 min (pureza: 99,8 %).

*** Ejemplo 155:** ácido 2-((2-etil-4-(5-(2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencil)(metil)amino)acético



Etapas: Etapa 1: N-(2-etil-4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)-N-metilglicinato de terc-butilo

A una solución del compuesto intermedio 67 (0,222 g; 0,69 mmol) y del compuesto intermedio 5 (0,232 mg; 0,83 mmol) en ACN (3 ml) se añadió EDC (0,159 g; 0,83 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con piridina (2 ml) y se calentó a 150 °C con irradiación de microondas durante 30 minutos. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en DCM. La mezcla se lavó con agua y la fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba. El solvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, *iso*-hexano/EtOAc), obteniéndose el compuesto del título. RMN ^1H (CDCl $_3$, 400 MHz) δ 8,64 (1H, d, $J=1,2$ Hz), 8,42-8,40 (1H, m), 8,03 (1H, m), 8,00-7,98 (1H, m), 7,57-7,55 (1H, m), 7,48-7,46 (1H, m), 7,36-7,15 (4H, m), 3,81 (2H, s), 3,24 (2H, s), 2,86-2,82 (2H, m), 2,44 (3H, s), 2,07 (3H, s), 1,49 (9H, s), 1,32-1,29 (3H, m).

Etapla 2: ácido 2-((2-etil-4-(5-(2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)(metil)amino)acético

A N-(2-etil-4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)-N-metilglicinato de terc-butilo (0,109 g; 0,19 mmol) se añadió una solución 4 N de HCl en dioxano (4 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se evaporó al vacío y el residuo triturado con EtOAc caliente para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,56 (2H, m), 8,10 (2H, m), 7,84 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,72 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,42 (2H, m), 7,33 (1H, m), 7,22 (1H, d, J=7,6 Hz), 4,50 (2H, sa), 4,17 (2H, sa), 2,96 (2H, c, J=7,2 Hz), 2,80 (3H, s), 2,06 (3H, s), 1,27 (3H, t, J=7,2 Hz). CL/EM (método A): 510 (M+H)⁺. HPLC (método G), tR 3,35 min (pureza: 94,9 %).

Ejemplo 156: ensayos *in vitro*

10 Preparación de membranas: se prepararon membranas a partir de células CHO que expresaban S1P1 o S1P3 para su uso en estudios de unión a ligando y a 35S-GTPγS. Las células se resuspendieron en TRIS 50 mM, pH 7,4, EDTA 2 mM, sacarosa 250 mM (tampón A) y en mezcla de inhibidores de proteasas completa 1× (Roche) y se rompieron a 4 °C mediante descompresión de N₂ usando una bomba de disrupción celular (Parr Instrument). Después de la centrifugación a 1000 RPM durante 10 min a 4 °C, el sobrenadante se diluyó (2×) en tampón A y se centrifugó de nuevo a 19 000 RPM durante 75 min a 4 °C. A continuación, el sedimento se resuspendió en HEPES 10 mM, pH 7,4, EDTA 1 mM, sacarosa 250 mM (tampón B) y un cóctel completo de inhibidores de proteasas sin EDTA 1×, y se homogeneizó usando un homogeneizador manual. Las membranas se ultracongelaron en N₂ líquido y se conservaron a -80 °C.

20 Ensayo de unión al receptor: se añadió [33P]esfingosina 1-fosfato (3000 Ci/mmol; American Radiolabeled Chemicals, Inc.) para realizar ensayos de competencia en DMSO al 20 % con los compuestos. Se añadieron las membranas y microesferas para SPA con WGA (GE Healthcare) para dar un volumen final de 100 µl en placas de 96 pocillos o 50 µl en placas de 384 pocillos con concentraciones de ensayo de [33P]esfingosina 1-fosfato 30 pM o 15 pM (para S1P1 o S1P3, respectivamente), HEPES 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 5 mM, NaCl 100 mM, BSA sin ácidos grasos al 0,4 %, 1-5 µg/pocillo de proteínas en placas de 96 pocillos frente a 0,6-1 µg/pocillo de proteínas en placas de 384 pocillos y 100 µg/pocillo de microesferas para SPA con WGA en placas de 96 pocillos frente a 75 µg/pocillo de microesferas para SPA con WGA en placas de 384 pocillos. La unión se realizó durante 60 min a TA en un agitador y la radiactividad unida se midió en un contador MicroBeta 1450 de PerkinElmer. Las muestras por triplicado se promediaron y normalizaron como porcentaje de inhibición con respecto a la inhibición total (solo DMSO en el pocillo) y unión inespecífica (exceso de 1000 veces de S1P no marcado). Los datos de unión se analizaron usando el programa GraphPad Prism o el software Genedata.

35 Medidas de la unión de 35S-GTPγS: las membranas (1 a 10 µg de proteínas) preparadas como se describe anteriormente, se incubaron en placas de centelleo de 96 pocillos (PerkinElmer) con compuestos de ensayo diluidos en DMSO, en 140 µl de HEPES 20 mM, pH 7,4, MgCl₂ 10 mM, 2 µg/pocillo de saponina, BSA sin ácidos grasos al 0,2 % (tampón de ensayo), NaCl 125 mM y GDP 1,5 µM. El ensayo se inició con la adición de 60 µl de [35S]-GTPγS 1,5 nM (1100 Ci/mmol; GE Healthcare) en tampón de ensayo. Después de 60 min de incubación a 30°C en un agitador, las placas se centrifugaron durante 10 min a 2000 RPM. Se desechó el sobrenadante y la radioactividad unida a la membrana se midió en un contador 1450 MicroBeta de PerkinElmer. Se realizaron las medias de las muestras por triplicado y se expresaron como % de la respuesta relativa a la activación de S1P en ausencia de compuesto (n = 2).

40 Ensayos funcionales celulares: internalización del receptor 1 de esfingosina-1-fosfato (S1P₁) en una línea celular humana (U2OS) en un formato de placa de 384 pocillos usando un análisis por imagen celular.

Jo, E.; Sanna, M. G.; Gonzalez-Cabrera, P. J.; Thangada, S.; Tigyi, S.; Osborne, D. A.; Hla, T.; Parrill, A. L.; Rosen, H. *Chem. Biol.* **2005**, 12, 703

45 El ensayo de internalización de S1P₁ se realizó en placas de 384 pocillos (Corning® 384 negra con fondo transparente 3712) usando células S1P₁-U2OS de Bioluminescence (C039A), una línea celular epitelial humana (células epiteliales de osteosarcoma óseo humano). Estas células expresaban el receptor S1P₁ humano fusionado a la proteína fluorescente verde (EGFP). Un promotor estándar de CMV (promotor de citomegalovirus) controla la expresión de S1P₁-EGFP y la expresión continua se mantuvo mediante la adición de geneticina al medio de cultivo.

50 La desensibilización del receptor S1P₁ inducía la internalización en los endosomas de la proteína de fusión S1P₁-EGFP localizada en membrana, lo que puede controlarse mediante análisis por imagen celular.

Las células se dispusieron en placas en medio con bajo contenido en suero (medio de Eagle modificado por Dulbecco [DMEM] con Glutamax-1 y alto contenido en glucosa, penicilina/estreptomicina al 1 %, suero de ternera fetal [STF] al 1 % y 0,5 mg/ml de geneticina) y se dejaron toda la noche.

Al día siguiente, las células S1P₁-U2OS se incubaron en 20 µl de medio sin suero (DMEM con Glutamax-1 y alto contenido en glucosa, albúmina sérica bovina [BSA] sin ácidos grasos al 0,1 %, 10 mM, ácido N'-2-hidroxietilpiperazin-N'-2 etanosulfónico [HEPES] 1 M) durante 2 horas a 37 °C/5 % CO₂.

5 Las células se trataron a continuación con 4 µl de compuestos/agonistas (6x/3 % DMSO) para un volumen total de 24 µl y las placas se incubaron durante 1 hora a 37 °C/5 % CO₂.

Las células S1P₁-U2OS se fijaron con 25 µl de paraformaldehído al 8 % y se tiñeron con colorante Hoechst 33345 (1:1.000) durante 20 minutos.

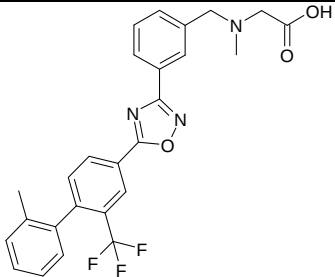
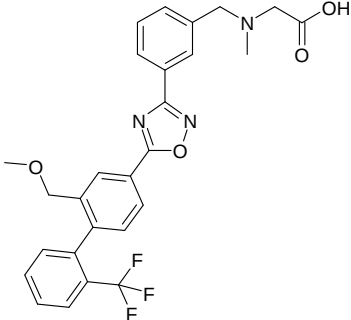
Se lavaron tres veces con solución salina tamponada con fosfato (PBS) y se sellaron las placas.

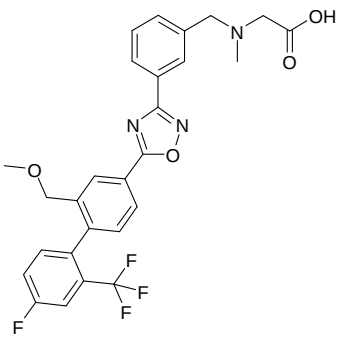
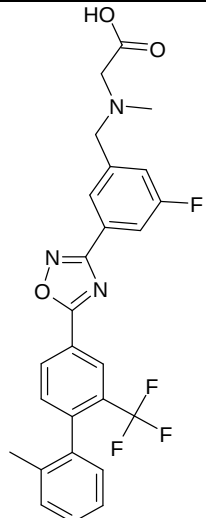
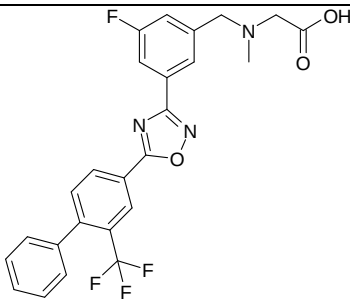
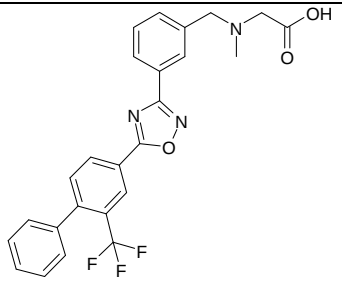
10 La internalización del receptor S1P₁-EGFP se midió en Cellomics calculando el «recuento de manchas por objeto» («objeto» corresponde al núcleo y «mancha» corresponde al receptor S1P₁-EGFP). Los datos de internalización se visualizaron gracias a vHCS View y se analizaron usando el software Genedata®.

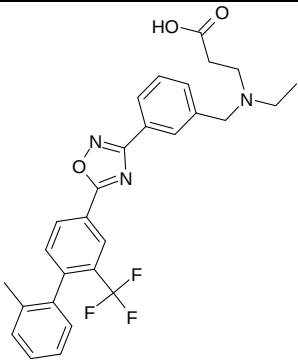
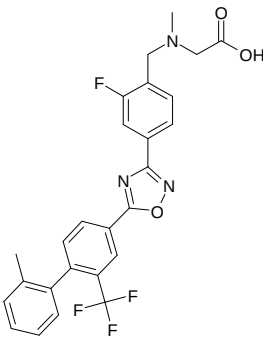
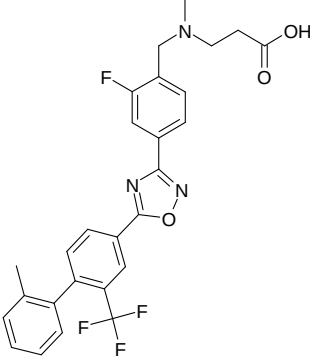
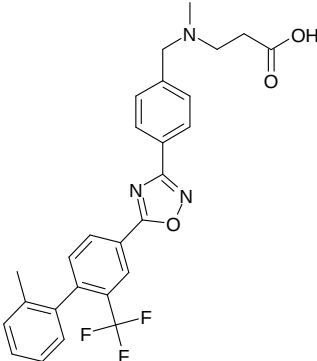
15 Los compuestos de fórmula (I) tienen utilidad como agentes inmunorreguladores como ha demostrado su actividad como agonistas potentes del receptor S1P₁ según se midió en los ensayos descritos anteriormente. Las EC₅₀ de los compuestos de fórmula (I) y subfórmulas de S1P₁ son inferiores a 0,1 µM. Los compuestos preferidos de fórmula (I) muestran una EC₅₀ para el receptor de S1P₁ por debajo de 0,01 µM. Los compuestos más preferidos de fórmula (I) muestran EC₅₀ para S1P₁ inferiores a 0,001 µM. Los compuestos de fórmula (I) muestran una selectividad por el receptor S1P₁ por encima de los receptores S1P₃ según se midió mediante el cociente entre la EC₅₀ para el receptor S1P₁ y la EC₅₀ para el receptor S1P₃ según se evaluó en el ensayo de unión a ³⁵S-GTPγS descrito anteriormente. El cociente entre la EC₅₀ de S1P₁ y la EC₅₀ de S1P₃ es superior a 20, preferiblemente más de 50, más
20 preferiblemente más de 100 e, incluso más preferiblemente, más de 1000.

La «potencia» y la «actividad» de los compuestos se determina mediante los valores EC₅₀ según lo evaluado en el ensayo de unión de ³⁵S-GTPγS descrito anteriormente. Los valores de EC₅₀ más bajos caracterizan los compuestos más potentes y activos, según la presente invención.

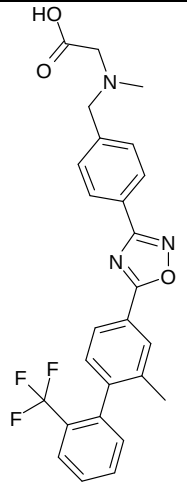
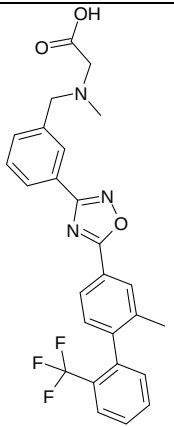
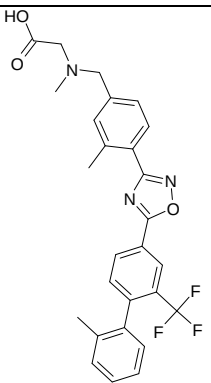
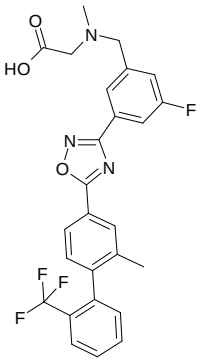
Se han obtenido los siguientes resultados:

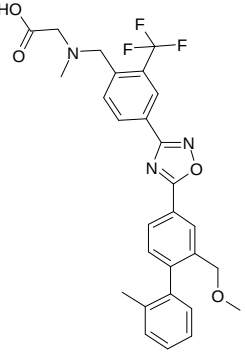
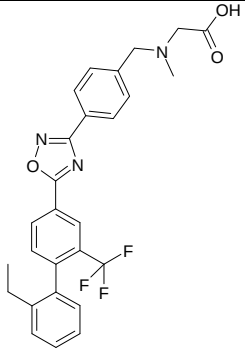
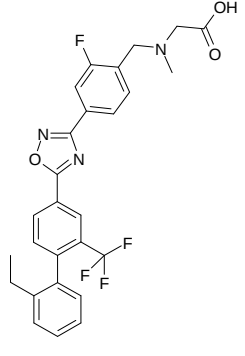
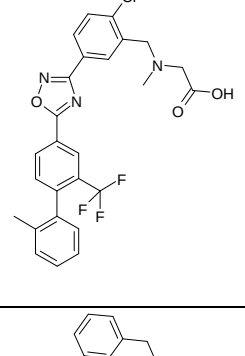
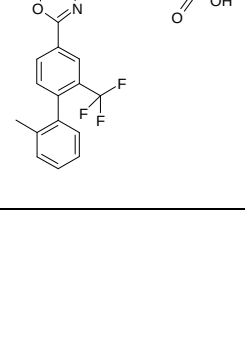
N.º	Estructura	EC50 S1P1/G TPG (M)	EC50 S1P3/G TPG (M)	Unión a S1P1 Ki (M) (placa 96 pocillos)	Unión a S1P3 Ki (M) (placa 96 pocillos)	Unión a S1P1 Ki (M) (placa 384 pocillos)	Unión a S1P3 Ki (M) (placa 384 pocillos)	Internaliza ción de S1P1 EC50 (M)
14		1,24E-09	---	4,47E-10	2,36E-07	1,93E-09	1,68E-07	8,75E-09
49		---	---	8,70E-10	1,50E-06	2,35E-09	1,41E-06	1,13E-08

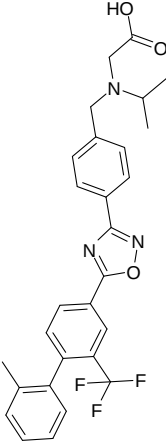
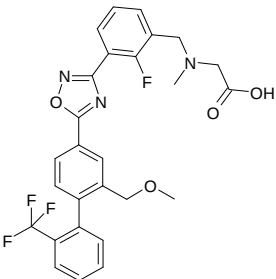
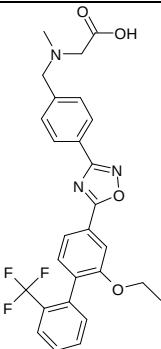
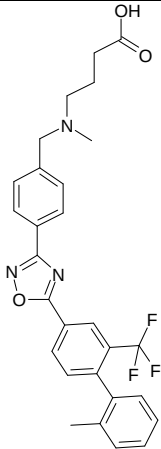
50		---	---	8,49E-10	7,71E-07	1,24E-08	1,18E-06	2,53E-08
64		---	---	2,96E-10	3,68E-08	---	---	8,11E-09
67		---	---	2,31E-10	3,69E-08	---	---	1,19E-08
68		---	---	3,57E-10	1,09E-07	---	---	1,12E-08

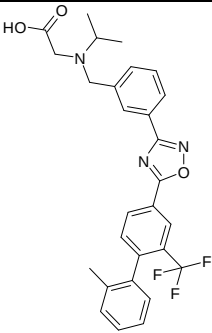
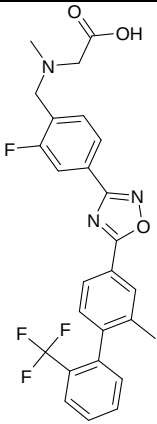
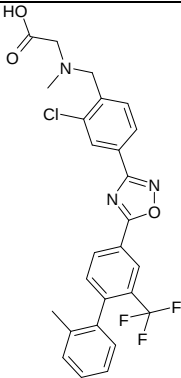
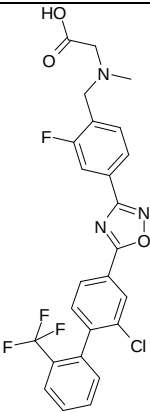
69		---	---	2,21E-10	4,67E-08	1,47E-09	---	8,97E-09
70		---	---	6,81E-10	4,43E-07	2,19E-09	4,11E-07	1,30E-08
71		---	---	1,78E-10	1,31E-07	---	---	1,35E-09
72		---	---	2,70E-10	1,88E-07	---	---	2,05E-09

81		---	---	4,12E-10	8,31E-07	2,74E-09	8,55E-07	1,14E-08
89		---	---	3,49E-10	6,29E-07	1,19E-09	5,69E-07	6,53E-09
95		---	---	4,26E-10	6,50E-07	3,67E-09	1,03E-06	1,39E-08
97		---	---	---	1,57E-06	2,08E-09	2,22E-06	1,20E-08

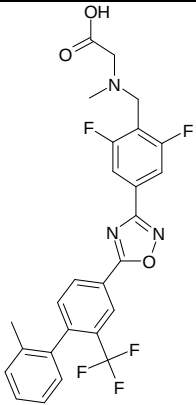
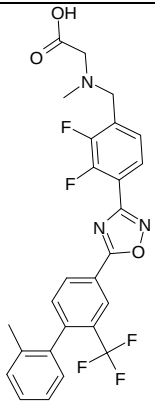
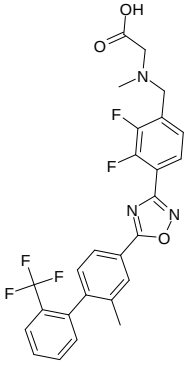
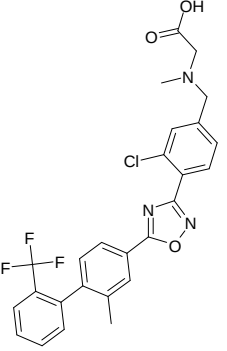
100		---	---	1,04E-09	9,43E-06	3,49E-09	9,67E-06	5,61E-08
101		---	---	---	9,43E-06	5,63E-09	6,59E-06	6,93E-08
103		---	---	---	4,12E-07	1,45E-09	4,68E-07	1,77E-08
104		---	---	---	---	8,98E-09	2,14E-06	1,50E-08

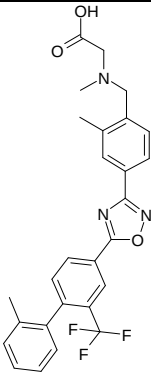
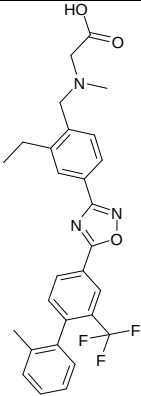
105		---	---	---	1,83E-06	3,30E-09	1,88E-06	7,49E-08
109		---	---	---	---	1,50E-09	2,93E-07	1,19E-08
110		---	---	---	---	6,22E-09		5,67E-08
111		---	---	---	---	3,68E-09		4,59E-08
112		---	---	---	1,49E-07	4,95E-10	1,92E-07	6,26E-09

113		---	---	---	2,17E-06	2,90E-09	2,70E-06	2,48E-08
114		---	---	---	1,09E-06	1,91E-09	9,14E-07	1,56E-08
115		---	---	---	6,68E-07	2,15E-09	2,21E-06	9,03E-09
116		---	---	---	3,33E-07	1,33E-09	1,31E-06	3,65E-09

117		---	---	---	---	3,24E-09		5,04E-08
123		---	---	---	---	3,46E-09	6,90E-06	3,04E-08
129		---	---	---	---	5,33E-09	9,76E-07	2,33E-08
134		---	---	---	---	4,07E-09	1,80E-05	3,73E-08

135		---	---	---	---	2,63E-09		2,61E-08
136		---	---	---	---	4,27E-09	2,32E-06	4,09E-08
138		---	---	---	---	5,16E-09	4,79E-07	2,61E-08
145		---	---	---	---	2,22E-09	2,85E-07	9,44E-09

148		---	---	---	---	2,38E-09	8,34E-07	2,47E-08
150		---	---	---	---	2,07E-09	2,97E-07	1,80E-08
152		---	---	---	---	3,71E-09	1,25E-05	6,84E-08
153		---	---	---	---	3,32E-09	7,50E-06	5,09E-08

154		---	---	---	---	3,16E-09	1,07E-06	1,73E-08
155		---	---	---	---	3,72E-09	8,10E-06	1,73E-08

Ejemplo 157: modelos animales para evaluar la eficacia *in vivo* de agonistas de S1P

Modelo de linfopenia inducida por agonistas de S1P en ratones

- 5 Los ratones C57BL/6 hembra (Elevage Janvier) (8 semanas de edad) reciben agonistas de S1P por vía oral. Se extrae sangre de ratones heparinizados (100 UI/kg, i.p.) anestesiados con isoflurano mediante punción intracardiaca o retroorbital de 2 a 120 horas después del tratamiento con el fármaco. Se hace un recuento de los leucocitos (linfocitos y neutrófilos) usando un contador Beckman/Coulter. La calidad de las muestras de sangre se evalúa mediante el recuento de eritrocitos y plaquetas.

Modelo de encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE) inducida por MOG en ratones

- 10 La EAE se indujo en ratones hembra de 9 semanas de edad (C57BL/6, Elevage Janvier) mediante inmunización frente a MOG. Los ratones recibieron toxina pertussis (Alexis, 300 ng/ratón en 200 µl de PBS) por vía i.p. y 100 µl de una emulsión que contenía el péptido MOG35-55 (NeoMPS, 200 µg/ratón) y *Mycobacterium tuberculosis* (0,25 mg/ratón) en adyuvante completo de Freund (DIFCO) mediante inyección subcutánea en el lomo. Dos días después se administró una inyección adicional de toxina pertussis (Alexis, 300 ng/ratón en 200 µl de PBS) por vía
- 15 i.p. Tras la inducción de EAE, los ratones se pesaron diariamente y el deterioro neurológico se cuantificó usando una escala clínica de 15 puntos en la que se evaluaba la parálisis (cola, patas traseras y patas delanteras), la incontinencia y la muerte.

Datos farmacocinéticos:

- 20 Las propiedades farmacocinéticas del compuesto del ejemplo 70, N-(2-fluoro-4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicina, son las siguientes:

% de linfopenia en ratón a las 48 h	72+/-8
Parámetros FC de linfopenia (ratón)	FC-FD (30 mpk)
AUC ∞ plasmática (h*ng/ml)	103 845
Cmáx (ng/ml)	8780
Tmáx (h)	2
T1/2 (h)	7,5
Cl/F (l/kg/h)	0,3
Relación cerebro/plasma: AUCZ (h*ng/ml)	2,4
Relación ganglio linfático/plasma: 24h / 48h	4,4 / 4,0

Puntuación clínica

-1- Cola

- 5
- Puntuación = 0 Ratón normal que mantiene la cola erecta cuando se mueve.
 - Puntuación = 1 Si la extremidad de la cola está flácida con tendencia a caerse.
 - Puntuación = 2 Si la cola está completamente flácida y la arrastra sobre la mesa.

-2- Patas traseras

- 10
- Puntuación = 0 Ratón normal con caminar enérgico y que no arrastra las patas.
 - Puntuación = 1 alguna de las pruebas siguientes es positiva:
 - a- Prueba de volteo (filp test): sujetando la cola entre el pulgar y el índice, se coloca al animal sobre su lomo y se observa el tiempo que tarda en darse la vuelta por sí solo. Un ratón sano se dará la vuelta inmediatamente. El retraso sugiere debilidad en las patas traseras.
 - b- Se coloca al ratón en la rejilla superior de la jaula y se observa si pasa de un lado al otro. Si una o ambas patas resbala con frecuencia entre las barras se considera que el animal sufre parálisis parcial.
- 15
- Puntuación = 2 Ambas pruebas previas son positivas.
 - Puntuación = 3 Una o ambas patas traseras muestran signos de parálisis aunque se conservan determinados movimientos; por ejemplo, el animal puede agarrarse y mantenerse agarrado a la rejilla superior de la jaula por la parte interior durante un corto espacio de tiempo antes de soltarse.
- 20
- Puntuación = 4 Cuando ambas patas superiores están paralizadas y el ratón las arrastra al moverse.

-3- Patas anteriores:

- 25
- Puntuación = 0 Ratón normal que usa sus patas anteriores de forma activa para agarrarse y caminar y mantiene su cabeza erecta.
 - Puntuación = 1 Puede caminar aunque con dificultad debido a debilidad en una o ambas patas, por ejemplo, se considera que el ratón presenta debilidad en las patas delanteras cuando el animal tiene

dificultad para agarrarse a la rejilla superior de la jaula por la parte interior. Otro signo de debilidad es que al animal se le cae la cabeza.

5 - Puntuación = 2 Cuando una de las patas delanteras está paralizada (imposibilidad de agarrarse y el ratón da vueltas alrededor de la pata paralizada). En este momento, la cabeza también ha perdido la mayor parte de su tono muscular.

- Puntuación = 3 El ratón no puede moverse y es incapaz de alcanzar el alimento o el agua.

-4- Vejiga:

Puntuación = 0 Ratón normal que controla por completo su vejiga.

10 Puntuación = 1 Se considera que el ratón presenta incontinencia cuando la parte inferior de su cuerpo aparece empapado de orina.

-5- Muerte:

Puntuación = 15

La puntuación final para cada animal se determina mediante la suma de todas las categorías mencionadas anteriormente. La puntuación máxima para los animales vivos es de 10.

15 A día 12 (primeros signos de parálisis) los ratones se estratificaron en grupos experimentales (n = 10) según la puntuación clínica y la pérdida de peso corporal. El tratamiento semicurativo se inició el día 14.

Ejemplo 158: preparación de una formulación farmacéutica

Formulación 1: comprimidos

20 Un compuesto de fórmula (I) se mezcla como polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una proporción en peso aproximada de 1:2. Se añade una cantidad pequeña de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se conforma en comprimidos de 240-270 mg (80-90 mg de compuesto activo según la invención por comprimido) en una prensa de comprimidos.

Formulación 2: cápsulas

25 Un compuesto de fórmula (I) se mezcla como un polvo seco con un diluyente de almidón en una proporción en peso aproximada de 1:1. La mezcla se coloca dentro de cápsulas de 250 mg (125 mg por cápsula de compuesto activo según la invención).

Formulación 3: líquido

30 Un compuesto de fórmula (I) (1250 mg), sacarosa (1,75 g) y goma de xantano (4 mg) se mezclan, se pasan a través de un tamiz U.S. n.º de malla 10 y, a continuación, se mezclan con una solución previamente preparada de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica (11:89; 50 mg) en agua. Se diluyen en agua benzoato sódico (10 mg), un saborizante y un colorante y se añaden con agitación. A continuación se añade agua suficiente para obtener un volumen total de 5 ml.

Formulación 4: comprimidos

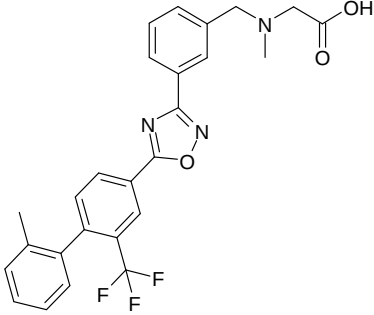
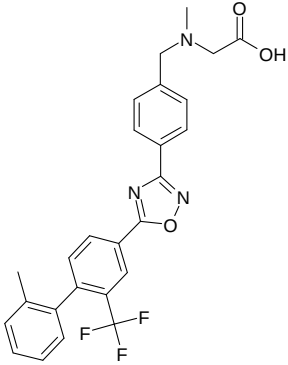
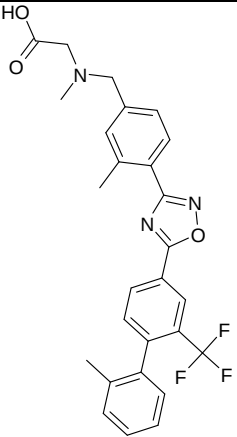
35 Un compuesto de fórmula (I) se mezcla como polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una proporción en peso aproximada de 1:2. Se añade una cantidad pequeña de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se conforma en comprimidos de 450-900 mg (150-300 mg de compuesto activo según la invención) en una prensa de comprimidos.

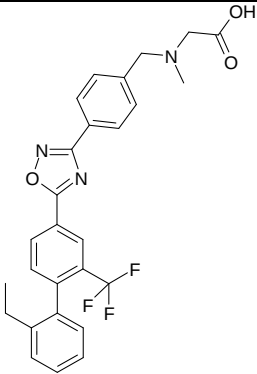
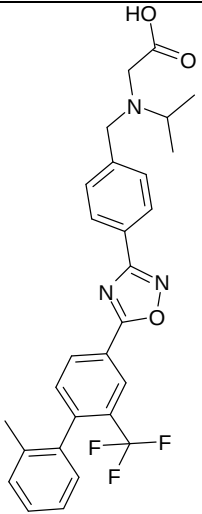
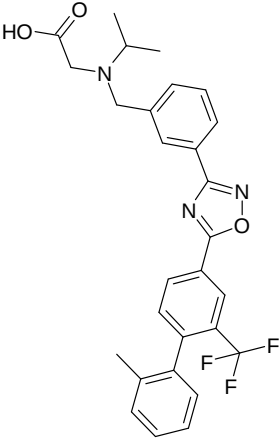
Formulación 5: inyección

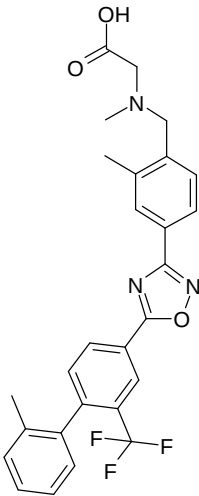
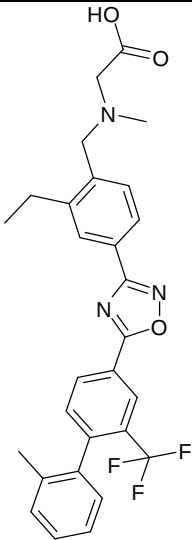
40 Un compuesto de fórmula (I) se disuelve en un medio acuoso inyectable de solución salina estéril tamponada a una concentración de aproximadamente 5 mg/ml.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos seleccionados a partir del siguiente grupo:

N.º de ejemplo	Estructura	N.º de ejemplo	Estructura
14			
81			
103			

109	
113	
117	

154		155	
-----	---	-----	---

y los solvatos, tautómeros, sales y estereoisómeros de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

2. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según la reivindicación 1 y/o tautómeros, sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones y, opcionalmente, excipientes y/o adyuvantes.
3. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según la reivindicación 1 y/o tautómeros, sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones y al menos un principio activo adicional.
4. Conjunto compuesto por envases independientes de
 - a) una cantidad eficaz de un compuesto según la reivindicación 1 y/o tautómeros, sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y
 - (b) una cantidad eficaz de un principio activo adicional de un medicamento.
5. Compuestos según la reivindicación 1, y sales, tautómeros, solvatos y estereoisómeros de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de un trastorno o afección autoinmune asociada con una respuesta inmunitaria hiperactiva.
6. Compuestos según la reivindicación 1, y sales, tautómeros, solvatos y estereoisómeros de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de una anomalía inmunorreguladora.
7. Compuesto de la reivindicación 1 para su uso según la reivindicación 6, en el que la anomalía inmunorreguladora es una enfermedad inflamatoria autoinmune o crónica seleccionada a partir del grupo compuesto por: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide crónica, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple, esclerosis amiotrófica lateral (ELA), arterioesclerosis, aterosclerosis, escleroderma, hepatitis autoinmune.